

Candidoses digestives

Réflexions sur les facteurs de pathogénicité

des Candida et Déductions thérapeutiques

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 2 AVRIL 1973

PAR

Marie-Paule MONNET-VANELLI

Président du Jury : M.le Professeur LORRIAUX
Juges : Melle le Professeur ORFILA
: M. le Professeur DANIEL
: M. le Professeur BAILLET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545911_0006

Candidoses digestives
Réflexions sur les facteurs de pathogénicité
des Candida et Déductions thérapeutiques

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 2 AVRIL 1973

PAR

Marie-Paule MONNET-VANELLI

Président du Jury : M.le Professeur LORRIAUX
Juges : Melle le Professeur ORFILA
: M. le Professeur DANIEL
: M. le Professeur BAILLET

Condições digestivas
Reflexões em los factos de pathogenicidade
das Condições de Debilitação fisiológicas



Procedimento de ensino e de aprendizagem
e de avaliação de aprendizagem
e de avaliação de aprendizagem
e de avaliação de aprendizagem

A mon mari

A mes parents

Aux mamans de mon mari

A ma soeur et mon beau-frère

A toute ma famille

A tous mes amis

A notre Président de thèse :

Monsieur le Professeur LORRIAUX
Professeur titulaire de Clinique Médicale
Officier des Palmes Académiques
Chevalier de l'Ordre du Mérite

Vous nous avez enseigné la Gastroentérologie dans le cadre de nos études, et vous nous avez accueilli dans votre service où nous avons acquis, chaque jour, le sens de la responsabilité médicale.

Vous nous avez confié le sujet de cette thèse et vous nous avez aidé de vos conseils attentifs.

Soyez assuré de notre profonde et sincère reconnaissance.

A notre Juge :

Mademoiselle le Professeur ORFILA
Professeur titulaire de Bactériologie
Officier des Palmes Académiques

Vous avez accepté de juger notre travail. Nous vous devons une grande reconnaissance pour l'enseignement de la Bactériologie, que vous nous avez dispensé au cours de nos études.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde et sincère gratitude.

A notre Juge :

Monsieur le Professeur DANIEL
Maître de Conférence Agrégé de Bactériologie

Croyez que nous regrettons de n'avoir pu être votre élève.
Soyez assuré de notre sincère reconnaissance pour l'honneur
que vous nous faites en venant siéger dans ce jury.

A notre Juge :

Monsieur le Professeur BAILLET
Maître de Conférence Agrégé de Médecine
Expérimentale et Comparée

Veillez croire à notre profonde gratitude pour l'enseignement que vous nous avez prodigué dans vos cours et dans le Service de Gastroentérologie où vous nous avez toujours guidé et éclairé par vos conseils précieux.

Au Docteur CAPRON :

Chef de clinique

A qui nous exprimons notre gratitude pour l'aide amicale
et efficace qu'il nous a toujours apportée.

Aux infirmières du Service du Professeur LORRIAUX dont nous
n'oublierons pas la gentillesse et le dévouement.

PLAN

- INTRODUCTION
- DEFINITION
- HISTORIQUE
- PRESENTATION DES 33 OBSERVATIONS PERSONNELLES DE CANDI-DOSE DIGESTIVE
- RAPPEL DE BIOLOGIE ET DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE DES CANDIDOSES DIGESTIVES :

- Biologie des Candida

- Diagnostic de laboratoire :

- A. L'examen direct de prélèvements pathologiques
 - B. La mise en culture
 - C. Les différents tests
 - D. L'étude du pouvoir pathogène pour les animaux de laboratoire
 - E. Distinction entre Candida saprophyte et Candida pathogène
 - F. Diagnostic immunologique des candidoses :
 - techniques immunologiques
 - structure antigénique des Candida
 - valeur diagnostique de ces réactions

- CIRCONSTANCES FAVORISANTES DES CANDIDOSES DIGESTIVES :

- I. Facteurs endogènes :

- A. Physiologiques :

- Age
 - Sexe
 - Grossesse
 - PH du milieu intérieur
 - Rôle de la salive
 - Rôle de la diététique
 - Facteurs psychologiques

B. Pathologiques :

a. Facteurs locaux

b. Facteurs généraux :

- Infections microbiennes
- Néoplasies
- Hémopathies malignes
- Endocrinopathies
- Troubles de l'absorption et stéatorrhées
- Terrain allergique

II. Facteurs exogènes ou iatrogènes :

A. Les antibiotiques

B. Les corticoïdes

C. La chimiothérapie antinéoplasique
et les radiations ionisantes

D. Thérapeutiques diverses

- TABLEAU RESUMANT L'ANALYSE DES CAS PERSONNELS.
- MECANISMES PATHOGENIQUES PERMETTANT D'EXPLIQUER LE PASSAGE
DU SAPROPHYTISME AU POUVOIR PATHOGENE :

I. Facteurs qui agissent sur le Candida :

A. Action sur la multiplication

B. Action sur la pathogénicité

II. Facteurs qui agissent chez le malade :

A. Suppression de la flore digestive bactérienne
compétitive et Avitaminose B

B. Troubles de l'immunité tissulaire, cellulaire,
thymodépendante :

- Altérations des cellules
- Altérations des mécanismes de la phagocytose :
 - a. Par les thérapeutiques modernes
 - b. Par les états pathologiques

C. Perturbations de l'immunité sérique, humorale, bursodépendante :

- a. Hypoprotéïnémie due aux tétracyclines
- b. Chute ou disparition des anticorps sériques chez certains malades
- c. Diminution du taux de transferrine non saturée dans certaines anémies.

- DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

- CONCLUSION

INTRODUCTION

Les candidoses digestives, qui sont des maladies connues depuis l'antiquité, ont subi un regain d'intérêt depuis l'avènement des antibiotiques. Elles sont devenues une maladie d'actualité. Leur fréquence a augmenté considérablement ces dix dernières années, mais les malades atteints de candidose ne sont plus les mêmes qu'autrefois. Les candidoses se voyaient chez des sujets très débilités, cachectiques, en phase terminale d'une affection grave, alors qu'aujourd'hui elles touchent des sujets apparemment sains. Mais n'importe qui ne peut faire n'importe quelle forme de candidose. Pour qu'une candidose digestive puisse apparaître, il faut que le terrain offre des conditions particulières favorables au développement des *Candida*. Nous allons étudier ces conditions et dégager les facteurs qui permettent aux *Candida*, habituellement saprophytes, d'acquérir un pouvoir pathogène. Nous essaierons d'expliquer les mécanismes pathogéniques qui permettent le développement d'une candidose digestive, quand certaines circonstances favorables se trouvent réunies. Nous en déduirons une conduite thérapeutique prophylactique et curative. Nous disposons à l'heure actuelle de médications antifongiques actives.

.

DEFINITION

Avant d'aborder le vif du sujet, à savoir les facteurs et les mécanismes de pathogénicité des Candida, il convient de donner une définition des "Candidoses digestives".

C'est un diagnostic très difficile à poser, car les Candida sont des saprophytes habituels des muqueuses du tube digestif et il n'existe pas de critères bien définis permettant d'affirmer leur caractère pathogène et leur responsabilité dans la symptomatologie digestive présentée par le malade. Il faudra établir avec prudence une relation de cause à effet entre la découverte de Candida dans les prélèvements et les signes cliniques digestifs.

Classiquement, nous pourrions conclure au diagnostic de "Candidose digestive" devant l'association de différents éléments :

- un ensemble de manifestations cliniques plus ou moins caractéristiques,
- de très nombreuses colonies de levures dans les prélèvements,
- et l'absence de toute autre étiologie malgré les nombreux examens complémentaires.

Récemment, le professeur CAPRON a ajouté un autre élément en faveur du diagnostic :

- un titre d'anticorps significatif par les deux méthodes d'immunofluorescence indirecte et d'immunoélectrophorèse.

Nous allons considérer brièvement chacun des éléments précités.

Le médecin est attiré tout d'abord par les troubles digestifs présentés par le malade. Il peut s'agir d'une manifestation typique d'une affection candidosique, comme par

exemple, la présence d'un muguet buccal. Il y a dans ce cas peu de problèmes diagnostiques. Malheureusement, le plus souvent, le tableau clinique est tout à fait atypique : dysphagie, gastralgies, douleurs abdominales, météorisme abdominal, syndrome colitique, diarrhée aiguë, ou diarrhée à rechutes, prurit anal, anite, rectite, rectorragies... La diarrhée est la manifestation la plus fréquente de la candidose intestinale. C'est une diarrhée rebelle, qui se prolonge et qui ne cède pas aux médications symptomatiques habituelles. La coproculture et le traitement d'épreuve par les antifongiques permettront d'affirmer le diagnostic de candidose digestive. L'association de ces troubles digestifs avec une autre localisation candidosique cutanée ou muqueuse permet parfois d'orienter le diagnostic.

L'examen direct et la mise en culture des prélèvements fourniront des indications plus précises pour le diagnostic de candidose digestive. A l'examen direct, on met en évidence de nombreuses colonies de levures. La culture sur milieu ordinaire montre la très large prépondérance, ou même l'exclusivité des colonies de levures par rapport aux autres colonies microbiennes. Les éléments fungiques se présentent sous forme de levures, mais également sous forme de filaments mycéliens de caractère plus pathogène.

Pour essayer de définir la candidose digestive par la numération des levures, nous citerons les chiffres donnés par Drouhet :

-chez le sujet normal : on trouve 3 à 5 colonies de *Candida* par boîte de Pétri contenant de la gélose de Sabouraud, après l'étalement d'un écouvillon de matières fécales.

-après antibiothérapie : on trouve plus de 100 colonies par boîte de Pétri.

-en cas de candidose digestive : on trouve 10^6 à 10^8 levures par gramme de matières fécales.

Avec ces deux éléments clinique et biologique, on peut, en dehors de toute autre étiologie, admettre le diagnostic de candidose digestive. Il faut multiplier les examens complémentaires, radiologiques et endoscopiques, pour éliminer une affection organique sous-jacente révélée par la candidose, notamment un cancer digestif.

Les méthodes de diagnostic immunologique que nous développerons dans l'exposé ne sont pas encore de pratique courante.

En résumé, la candidose digestive est définie par la coexistence de manifestations cliniques et d'un nombre important de colonies de levures dans les prélèvements, prédominant sur la flore microbienne, à condition d'avoir éliminé les autres étiologies possibles à l'origine des symptômes digestifs.

HISTORIQUE

Le muguet est connu depuis l'antiquité. Hippocrate l'appelait "Stomatite Aphteuse", et cinq siècles plus tard Galien l'appela "Aphtae Albae". En 1847 CH. ROBIER fit la première description du champignon. En 1869 PARROT décrivit les complications digestives et bronchopulmonaires du muguet, et il rapporta l'observation de "muguet" du gros intestin.

Puis le rôle des levures fut invoqué dans la pathogénie de nombreuses affections intestinales d'allure infectieuse. En 1922 ASHFORD suggéra le rôle de *Candida Albicans* dans la sprue tropicale.

Mattlet isola au Congo Belge le *Candida Albicans* des selles de plusieurs malades présentant une dysenterie sans amibes. Il invoqua son rôle dans les colites infectieuses.

Dès cette époque, *Candida Albicans* fut isolé des selles de sujets bien portants. Nye, Benham et Hopkins le découvrent dans les selles de 18 % des sujets normaux .

Puis les auteurs insistèrent sur les aspects cliniques. En 1938 Ebbs signala des lésions ulcératives du grêle chez un enfant décédé d'entérite à *Candida*, chez qui la coproculture montrait la présence exclusive de levures. Ludman et Henderson décrivent un ulcère mycotique de l'iléon chez un prématuré décédé d'entérite infectieuse. Mac Grégor et Henderson découvrirent un "muguet intestinal" étendu sur tout le tube digestif à l'autopsie de deux enfants décédés d'infections abdominales. En 1948 Engelhard décrivit des lésions intestinales de type mycosique associées à une invagination. Bernek trouva à l'autopsie d'une femme, décédée d'un état infectieux traité par antibiotiques, un muguet étendu de la bouche au côlon.

Puis les connaissances mycologiques sont devenues plus nettes et l'on a pu préciser le rôle pathogène et la fréquence d'isolement des levures des selles. Schmoor trouve

14 % de *Candida Albicans* à l'examen de 314 sujets. Marples, en Nouvelle Zélande, établit une corrélation entre la présence de *Candida Albicans* dans la bouche et les selles, mais il existe des cas où *Candida* se trouve uniquement dans les selles, d'où il conclut que le tube digestif est un lieu de prolifération autonome où *Candida* trouve des conditions favorables à son développement.

D'après les statistiques, en France, *Candida* se retrouve chez 3 à 6 % des sujets sains.

Actuellement on assiste à la naissance d'une "pathologie provoquée" par les médications modernes. Les antibiotiques, surtout, ont apporté un regain d'intérêt à l'étude des candidoses .

Folley et Winter ont montré les premiers que l'antibiothérapie prédispose à la candidose. La responsabilité des antibiotiques à large spectre est telle qu'en 1951 la "Commission de Pharmacie et de Chimie de la Medical Association" oblige les laboratoires fabriquant le chloramphénicol, l'auréomycine, la terramycine, à marquer sur les étiquettes de ces produits le risque de surinfection à levures en cas d'utilisation prolongée.

Il faut citer les expériences de Seligmann sur des souris : l'adjonction d'auréomycine à des souris infectées par *Candida Albicans* fait passer la mortalité de 0 à 90 %. La proportion de décès est maxima quand on inocule l'auréomycine et les levures ensemble ; elle est importante quand on inocule l'auréomycine de 8 à 24 heures avant les levures, mais elle tombe à un taux nul quand on l'inocule 8 à 24 heures après.

Steinberg et Coll. obtiennent un ensemencement rapide et massif du tube digestif de souris, chez lesquelles une candidose digestive est très difficile à provoquer, en injectant des *Candida* pendant trois jours dans l'estomac et après deux jours de l'auréomycine.

En clinique, Mac Govern pense que le danger de candidose est faible si l'antibiothérapie est de courte durée.

Les auteurs insistent aujourd'hui sur la notion de "terrain", sur la gravité potentielle du muguet sur certains terrains et sur les circonstances favorisant l'éclosion d'une candidose digestive. Le Candida a besoin d'un certain "environnement" pour se développer.

Enfin, depuis ces dernières années, nous disposons de thérapeutiques antifongiques actives sur les Candida.

ETUDE DE NOS 33 OBSERVATIONS DE CANDIDOSE DIGESTIVE

Observation n° 1 :

Jeune homme de 21 ans, éthylique; ayant subi une cure de désintoxication, de personnalité psychopathique avec des antécédents de dépression nerveuse, sujet revendicateur, qui a présenté une quinzaine de jours avant l'hospitalisation une angine traitée par antibiothérapie (PéniColi) et soludécadron. Le malade, en mauvais état général, très amaigri, est hospitalisé pour un syndrome diarrhéique (5 à 6 selles par jour) rebelle au traitement symptomatique. La coproculture permet d'évoquer le diagnostic de candidose digestive sur la mise en évidence de Candida Albicans en très grande quantité, associée à un déséquilibre de la flore en faveur des entérocoques. Les différents examens radiologiques sont normaux (transit oeso-gastro-duodénal, lavement baryté). La gastroscopie montre une gastrite congestive. La rectoscopie et l'anuscopie ne montrent pas de lésions. Le traitement par la fungizone confirme le diagnostic par le rétablissement d'un transit normal et la négativation de la coproculture.

Dans ce cas, le mauvais état général, l'infection O.R.L., la personnalité dysneurotonique, le traitement antibiotique et corticoïde ont joué le rôle de facteurs favorisants.

Observation n° 2 :

Homme de 36 ans, bronchitique, chronique, présentant une infection urinaire récidivante soignée par antibiothérapie (Thio-phénicol), qui est hospitalisé pour altération de l'état général avec diarrhée. Il s'agit d'une personnalité anxieuse avec des éléments phobiques. La coproculture met en évidence de nombreux Candida. Les examens radiologiques sont normaux. Le traitement par la fungizone fait céder la diarrhée. Le malade sort avant la coproculture de contrôle.

L'altération de l'état général, la personnalité anxieuse et l'antibiothérapie prolongée constituent autant de facteurs favorisants.

Observation n° 3 :

Homme de 58 ans, ancien bacillaire, éthylique chronique, cirrhotique, qui est hospitalisé au cours d'un accès de dyspnée intense avec des signes d'encombrement pulmonaire majeur nécessitant l'intubation et évidemment la mise sous antibiotiques (Transcylone) et Soludécadron. Après plusieurs semaines d'hospitalisation, alors que le malade a passé le cap critique et que l'on commence à envisager sa sortie, apparaît une diarrhée. Le terrain fragilisé empêche tout examen radiologique. La coproculture montre de nombreux Candida, alors qu'un examen de selles pratiqué le lendemain de la mise en route des antibiotiques ne montrait que quelques levures.

Le terrain très débilité joue ici un rôle prédominant, ainsi que la prescription d'antibiotiques et de corticoïdes à fortes doses.

Observation n° 4 :

Femme de 78 ans, dysneurotonique, cancérophobe, parkinsonienne, colopathe chronique, dont les ennuis intestinaux ont commencé il y a sept ans à la suite d'un choc émotionnel lié à la mort d'une nièce par cancer. La malade se plaint d'une diarrhée faite de 7 à 8 selles par jour, très liquides, jaune paille. Le lavement baryté n'a pas mis en évidence d'affection organique, mais seulement une hyperspasmodicité colique en rapport avec une colopathie fonctionnelle. La coproculture montre de nombreux Candida, permettant de poser le diagnostic de candidose digestive.

La personnalité psychique particulière de cette malade et la colopathie fonctionnelle ont pu contribuer à favoriser l'écllosion de la candidose. On ne retrouve pas la notion de prise d'antibiotiques ou d'antiseptiques intestinaux, mais elle n'est peut-être pas à exclure chez une malade cancérophobe, prenant

continuellement des médicaments.

Observation n° 5 :

Femme de 58 ans, ayant subi il y a quelques mois une intervention chirurgicale pour néoplasme thyroïdien, hospitalisée à la suite de crises dyspnéiques de plus en plus fréquentes nécessitant bientôt une trachéotomie. Une antibiothérapie de couverture, un traitement corticoïde et antimitotique (Endoxan) ont été prescrits. L'état général est très altéré. Au bout de quelques semaines, une diarrhée apparaît, la coproculture met en évidence de nombreux Candida.

De nombreuses circonstances favorisantes se trouvent réunies dans cette observation : le mauvais état général, la néoplasie, l'antibiothérapie, la corticothérapie et la chimiothérapie.

Observation n° 6 :

Jeune garçon de 16 ans, qui a subi une appendicectomie à la suite de douleurs abdominales violentes, plus localisées dans la fosse iliaque droite. Dans les suites opératoires, sont apparues des crises douloureuses abdominales avec des épisodes subocclusifs, et un purpura pétéchiial au niveau des chevilles et des poignets. Le diagnostic de purpura rhumatoïde est posé. Le jeune malade est mis sous antibiothérapie (Céporine) et Cortancyl. L'état général s'améliore sous l'effet du repos et des médications, mais une diarrhée de 3 à 4 selles par jour apparaît et la coproculture met en évidence des Candida Albicans et un déséquilibre de la flore en faveur des klebsielles.

Ici encore, les facteurs iatrogènes jouent un rôle important sur un terrain fragilisé.

Observation n° 7 :

Homme de 48 ans, cirrhotique, ayant subi une gastrectomie pour ulcère, présentant un syndrome subjectif des traumatisés

crâniens, hospitalisé dans un tableau d'altération importante de l'état général, avec pâleur, hypotension artérielle, diarrhée profuse, et décédé rapidement malgré la réanimation. Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne a été évoqué. Une coproculture, dont le résultat est parvenu après le décès du malade montrait de nombreux Candida. Nous ne savons rien des antécédents immédiats du sujet, mais le terrain très débilité et les carences multiples constituent un terrain privilégié pour l'éclosion d'une candidose.

Observation n° 8 :

Femme de 81 ans, hypertendue, diabétique, déjà hospitalisée il y a cinq ans pour un syndrome diarrhéique ayant cédé sous traitement symptomatique, qui présente actuellement une diarrhée rebelle, persistant depuis trois semaines, faite de selles liquides et glaireuses. On note un amaigrissement et une altération de l'état général. Le transit oeso-gastro-duodénal montre une niche de Haudeck qui diminue sur le transit de contrôle effectué après traitement anti-ulcéreux. Le lavement baryté met en évidence des diverticules sigmoïdiens et une sigmoïdite. Deux coprocultures permettent d'isoler de nombreux Candida. Un traitement par la fungizone fait disparaître la diarrhée.

Les facteurs favorisant la survenue d'une candidose digestive sont ici endogènes : le diabète et les facteurs locaux (diverticules sigmoïdiens). Il n'y a pas intervention de facteurs iatrogènes.

Observation n° 9 :

Femme de 34 ans, dysneurotonique, présentant un syndrome infectieux majeur, avec hyperthermie à 40° traitée par des antibiotiques, apparu dans les suites opératoires d'une hystérectomie totale avec castration. L'état général est très altéré et il existe des signes de souffrance rénale avec hyperazotémie et albuminurie. L'administration prolongée de nombreux antibiotiques, à fortes doses, aboutit à l'apparition d'une langue noire

mycosique. Un prélèvement mycologique pratiqué au niveau de la langue met en évidence de nombreux *Candida Albicans*. Le transit oeso-gastro-duodénal et le lavement baryté sont normaux. Il n'y a pas de diarrhée associée. L'arrêt du traitement antibiotique fait céder l'hyperthermie.

Nous assistons, dans ce cas, à deux accidents de l'antibiothérapie : le syndrome de la langue noire et la fièvre d'origine iatrogène. Le mauvais état général a également joué un rôle.

Observation n° 10 :

Femme de 76 ans, hospitalisée pour un érysipèle et une périphlébite ayant pour point de départ un ulcère de jambe ancien. Elle reçoit un traitement antibiotique par la Bipénicilline. Une diarrhée profuse apparaît et l'examen direct d'un prélèvement de selles met en évidence de nombreux *Candida Albicans*. Un traitement par des levures non pathogènes et de la mycostatine est mis en route. Nous voyons que même un antibiotique comme la pénicilline peut faire apparaître une candidose digestive.

Observation n° 11 :

Homme de 43 ans, ayant des antécédents psychiâtriques, ayant subi une gastrectomie pour ulcère bulbaire, puis une dégastrogastrectomie avec antrectomie et anastomose de type Péan, puis une opération de Dragstedt pour ulcère peptique, qui présente une altération importante de l'état général avec un amaigrissement de 15 kg. et une diarrhée faite de 8 à 10 selles par jour, abondantes et graisseuses. La digestion des selles montre une malabsorption des graisses et une maldigestion des protides. Le transit oeso-gastro-duodénal montre le bon fonctionnement de l'anastomose Péan. D'autre part, la coproculture fait évoquer le diagnostic de candidose digestive et le malade est traité par la fungizone. La courbe d'hyperglycémie provoquée est de type paradiabétique.

Les circonstances favorisantes sont nombreuses : le tableau de dénutrition (protidémie = 48 g./l.), la stéatorrhée, le syndrome de malabsorption, le paradiabète et enfin la personnalité psychique.

Observation n° 12 :

Homme de 29 ans, ayant une personnalité très anxieuse, porteur d'un eczéma constitutionnel, et présentant des antécédents de dysenterie amibienne contractée lors du service militaire en Afrique. Depuis ce temps, les épisodes diarrhéiques sont fréquents. Il est hospitalisé pour une diarrhée rebelle aux thérapeutiques habituelles ; persistant depuis deux mois, faite de 7 à 8 selles liquides par jour. C'est la coproculture qui permet d'évoquer le diagnostic de candidose digestive par la mise en évidence de nombreux Candida accompagnés de Klebsiellles, et associés à un déséquilibre de la flore intestinale. Les différentes investigations radiologiques donnent les résultats suivants : au lavement baryté des signes de colite spasmodique ; au transit oeso-gastro-duodénal, à la cholécystographie et au transit du grêle l'absence d'anomalies morphologiques ; la rectoscopie ne montre pas de lésion locale ano-rectale. Sous traitement par la fungizone, la diarrhée disparaît et il n'y a plus que 2 selles bien moulées par jour et quelques levures à l'examen direct des selles.

Les facteurs favorisants sont liés au terrain allergique et dysneurotonique et aux conditions locales (colite spasmodique-amibiase).

Observation n° 13

Homme de 63 ans, éthylique, qui a présenté dans les suites opératoires d'une intervention pour artérite ilio-fémorale et réintervention pour occlusion sur brides, une poussée de décompensation cirrhotique. Ce malade se plaint de troubles nutritionnels depuis son retour de déportation et une gastrite hypertrophique a été diagnostiquée. Il a été soumis à une antibiothérapie de couverture dans le service de chirurgie. Il nous est

adressé pour des troubles psychiques avec désorientation, des troubles digestifs, et une diarrhée. La coproculture fait évoquer le diagnostic de candidose digestive et un traitement par la fungizone le confirme en faisant céder la diarrhée et en ne laissant subsister que de rares levures dans l'examen de selles de contrôle.

Dans ce cas, interviennent des facteurs iatrogènes (les antibiotiques) sur un terrain très débilité, présentant des troubles nutritionnels.

Observation n° 14 :

Homme de 51 ans, nerveux, anxieux, suivi régulièrement pour une rectocolite ulcéro-hémorragique depuis quatre ans. Le malade présente une poussée de rectocolite ulcéro-hémorragique avec des crises de coliques abdominales précédant l'émission de selles diarrhéiques et sanguinolentes (4 à 5 selles par jour). Le lavement baryté montre des lésions spécifiques de rectocolite ulcéro-hémorragique, avec extension des lésions à tout le cadre colique et au caecum. On administre un traitement antibiotique et corticoïde par : Pénicilline, Humatin, Décortilène. Un muguet buccal apparaît. La coproculture met en évidence des Candida albicans, ainsi que le prélèvement buccal. On associe au traitement précédent de la fungizone.

On peut évoquer ici le rôle des lésions locales au niveau du côlon. Les facteurs iatrogènes, thérapeutiques, ont favorisé l'apparition d'un muguet.

Observation n° 15 :

Homme de 30 ans, anxieux, ayant des problèmes socio-professionnels, hospitalisé pour amaigrissement important accompagné de diarrhée, de météorisme abdominal, et de gastralgies. On ne retrouve pas la notion de prise de médicaments. Le transit oeso-gastro-duodénal et le lavement baryté sont normaux. La coproculture met en évidence la présence de nombreux Candida. Sous fungizone et neuro-sédatifs, l'état général s'améliore.

Le terrain psychique semble jouer un rôle important dans ce cas.

Observation n° 16 :

Homme de 38 ans, dysneurotonique, soigné depuis douze ans pour entérite, et présentant des antécédents de candidose digestive, avec présence de Candida à la coproculture, et localisation buccale traitée par la mycostatine et la fungizone. Il est hospitalisé pour une diarrhée accompagnée de douleurs abdominales, d'éructations, et de gastralgies. On retrouve la suspicion d'une antibiothérapie récente par la gentalline pour une infection banale. L'épreuve de digestion des selles montre une stéatorrhée et une maldigestion des glucides. Deux coprocultures mettent en évidence de nombreux Candida, avec un déséquilibre de la flore en faveur des Klebsielles. Le transit oesogastro-duodénal est normal. Le lavement baryté montre une colopathie spasmodique prédominant sur le côlon gauche, sans lésion intrinsèque colique. La rectoscopie objective une muqueuse très congestive, avec quelques hémorroïdes internes. Le malade est soumis à un traitement par la fungizone qui fait céder la diarrhée. Un prélèvement de gorge permet d'isoler également des Candida Albicans.

Nous avons là un sujet particulièrement sensible à l'infection candidosique. Le terrain psychique, la stéatorrhée, la colopathie spasmodique et peut-être les diverses médications prescrites pour "l'entérite" (dont le malade a oublié le nom), ont permis une candidose digestive.

Observation n° 17 :

Homme de 69 ans, aux antécédents chargés : paludisme lors d'un séjour en Syrie, dengue, dysenterie amibienne, gastrectomie après hématomésés, éthylique, insuffisant cardiaque. Il est hospitalisé pour une altération importante de l'état général avec anorexie, amaigrissement, vomissements, diarrhée faite de 4 selles par jour, liquides. La coproculture met en évidence de très nombreux Candida, et le malade est mis à la fungizone. Le

transit oeso-gastro-duodénal et la gastroscopie montrent le bon fonctionnement de la gastroentérostomie et une gastrite atrophique. Le lavement baryté suggère la possibilité d'une colite méta-amibienne avec côlon gauche et côlon transverse tubulaires, sans haustrations.

Les antécédents d'amibiase avec la colite méta-amibienne, l'altération de l'état général et le terrain fragilisé du sujet ont favorisé le développement des *Candida* dans l'intestin.

Observation n° 18 :

Jeune garçon de 16 ans, qui est hospitalisé pour un syndrome infectieux avec hyperthermie à 40°, traité par antibiotiques (Solnicol, Colimycine), en relation avec une angine. Au bout de quelques jours, des douleurs abdominales et une diarrhée faite de selles liquides et jaunâtres apparaissent. Le lavement baryté est normal, sans lésion organique. Le séro-diagnostic de Widal et Félix est négatif. Deux coprocultures mettent en évidence de très nombreux *Candida*. Un traitement par la fungizone est mis en route. La diarrhée s'atténue, mais ne cède pas et deux autres coprocultures montrent la persistance d'assez nombreux *Candida*. On poursuit le traitement antifungique. Le rôle favorisant des antibiotiques se trouve ici démontré, chez un sujet apparemment sain.

Observation n° 19 :

Homme de 59 ans, éthylique, sans domicile fixe, ayant une alimentation déséquilibrée tant au point de vue qualitatif (surtout composée de pain et de pommes de terre) que quantitatif (jamais de vrais repas), qui est hospitalisé pour une diarrhée à rechutes, apparue il y a deux mois, faite de 10 à 15 selles par jour, de couleur jaune et sans odeur. Il existe un météorisme abdominal, des émissions de gaz fréquentes, des douleurs abdominales, et une anite avec prurit anal et sensation de cuisson exacerbée par la défécation. On note des antécédents de rectorragies en rapport avec des hémorroïdes. L'épreuve de

digestion des selles montre une dyspepsie fermentative avec des protides et des glucides mal digérés, mais l'absence de stéatorrhée. Le PH des selles varie d'un examen à l'autre : entre 6 et 10. La coproculture permet de faire le diagnostic de candidose digestive en objectivant la présence de nombreux *Candida*. Le malade est soumis à un traitement par la fungizone, mais évidemment on multiplie les examens radiologiques à la recherche d'une lésion organique. Le transit oeso-gastro-duodénal est normal. Le lavement baryté ne montre pas d'anomalies au niveau du côlon et le transit du grêle est également normal. La gastroscopie permet de retrouver des hémorroïdes internes congestives avec prolapsus hémorroïdaire, et une muqueuse très congestive, tomenteuse, fragile, saignant facilement au contact, mais sans tumeur. La médication antifongique fait régresser la diarrhée après quinze jours de traitement, mais il persiste alors d'assez nombreuses levures dans le prélèvement de selles. On continue la fungizone. La diarrhée et l'anite cèdent au bout d'un mois et la coproculture se négative.

Dans ce cas, seuls les facteurs endogènes, liés au terrain débilité par de multiples carences à la fois d'apport et d'absorption, et aux lésions anorectales préexistantes, ont permis l'éclosion d'une candidose digestive.

Observation n° 20 :

Homme de 47 ans, qui présente depuis deux mois une fièvre inexplicable à 39°, traitée d'abord par la tifomycine qui fait régresser momentanément la température, puis par l'amphocycline qui fait céder également temporairement la température. Des épisodes diarrhéiques apparaissent et le malade est alors hospitalisé pour cette hyperthermie persistante. Les hémocultures pratiquées permettent de poser le diagnostic de septicémie à entérocoques, peut-être à point de départ intestinal. Un nouveau traitement antibiotique adapté à l'antibiogramme est institué par l'association de Céporine et de Thiophénicol. La fièvre cède en quatre jours, et la température se maintient stable à 37°5

pendant dix jours. Puis de nouvelles oscillations thermiques à 38° se produisent, mais la poursuite des antibiotiques aboutit au retour d'une température normale. Pendant ce temps, le résultat de la coproculture pratiquée en raison des épisodes diarrhéiques nous permettait de diagnostiquer une candidose digestive sur l'existence de très nombreux *Candida* dans les selles associés à un déséquilibre de la flore en faveur des *Klebsiell*es. Le traitement antibiotique fut poursuivi, mais on lui associa un antifongique (fungizone) et tout rentra dans l'ordre au bout de quelques semaines. Quand la température redevint subnormale et l'état du malade satisfaisant, des examens radiologiques furent pratiqués pour rechercher l'origine possible de la septicémie à entérocoques. En particulier, un lavement baryté qui se révéla normal, sans lésion intrinsèque du cadre colique et sans diverticulose. Par contre, la courbe d'hyperglycémie provoquée se révéla de type diabétique ;

On peut penser que le diabète a pu favoriser l'apparition d'une infection générale à entérocoques et d'une infection candidosique consécutive à l'administration prolongée d'antibiotiques à large spectre, en association et à fortes doses.

Observation n° 21 :

Femme de 32 ans, dysneurotonique, qui a été hospitalisée à deux reprises (en janvier et en juin) pour l'apparition d'une "langue noire" mycosique. La malade se plaint de dysphagie et de brûlures épigastriques, mais elle ne présente pas de diarrhée. Avant la première hospitalisation, elle a reçu une antibiothérapie (Tétracycline) pour une grippe, et du Flagyl pour une vaginite à trichomonas. La "langue noire" est apparue une quinzaine de jours après l'épisode grippal. Le prélèvement mycologique effectué au niveau de la langue met en évidence des *Candida*. On retrouve également des *Candida* dans le prélèvement de selles. Le transit oeso-gastro-duodénal est normal, ce que confirme la gastroscopie. On soumet la malade à un traitement

antifongique par la fungizone, puis quand les signes de mycose ont disparu on autorise la sortie.

Cinq mois plus tard, la patiente revient avec une "langue noire". Cette fois-ci on ne retrouve pas de facteurs déclenchants. Les différents prélèvements mycologiques permettent de retrouver des *Candida*. Sous fungizone et neuro-sédatifs, la mycose cède.

Il existe, dans ce cas, un terrain particulièrement prédisposé, expliqué partiellement par la dystonie neurovégétative majeure de cette femme et peut-être par des facteurs locaux au niveau de la bouche. L'antibiothérapie et le Flagyl sont à incriminer dans le premier épisode candidosique.

Observation n° 22 :

Femme de 52 ans, dysneurotonique et dépressive depuis l'installation de sa ménopause, qui est hospitalisée à la suite d'une mycose buccale apparue après un traitement antibiotique par Pénicilline et Cyclines, administré pour une raison inconnue. Cette candidose buccale a été traitée à domicile par de la mycostatine et de la fungizone, si bien que le prélèvement buccal ne montre plus la présence de *Candida Albicans*. Cette malade ne présente pas de troubles du transit, et pourtant, deux coprocultures réalisées à une semaine d'intervalle mettent en évidence de nombreux *Candida* et un déséquilibre de la flore microbienne en faveur des *Klebsielles* et des *Aérobacters*. Le transit oeso-gastro-duodénal ne montre pas de lésion organique.

D'après cette observation, on peut penser que la disparition des signes cliniques n'est pas forcément parallèle à la disparition des signes biologiques et réciproquement. Les antibiotiques ont déterminé chez cette femme dysneurotonique l'apparition d'une candidose buccale, accompagnée d'une prolifération des *Candida* dans l'intestin, ne déterminant pas cependant une candidose intestinale clinique.

Observation n° 23 :

Homme de 56 ans, ayant des antécédents de paludisme et de typhoïde, qui est hospitalisé pour une hyperthermie avec malaise général et une diarrhée faite de plusieurs selles par jour, très liquides, avec un météorisme abdominal. On ne connaît pas le traitement précédent l'hospitalisation, mais le malade parle de sulfamides.

Le lavement baryté met en évidence une discrète hypertonie du sigmoïde avec des diverticules. La coproculture montre la présence d'assez nombreux Candida et un traitement par la fungizone fait céder la diarrhée.

Des sulfamides (qui auraient été prescrits) ont pu favoriser le développement des Candida.

Observation n° 24 :

Homme de 30 ans, hypernerveux, éthylique, hospitalisé pour une diarrhée avec douleurs épigastriques ; le transit oeso-gastro-duodénal est normal. Après le résultat de la coproculture, qui met en évidence des Candida et une disparition de la flore gram négatif, le malade reçoit un traitement par la fungizone.

On ne sait rien sur les antécédents immédiats du sujet, en particulier sur les médicaments prescrits, mais le déséquilibre de la flore intestinale a pu favoriser la prolifération des Candida.

Observation n° 25 :

Homme de 36 ans, éthylique, épileptique, sans domicile fixe, qui est hospitalisé pour une diarrhée avec douleurs abdominales, des épigastralgies, et des rectorragies dues à des hémorroïdes. Le transit oeso-gastro-duodénal est normal. L'épreuve de digestion des selles est satisfaisante. Seule la coproculture met en évidence d'assez nombreux Candida. Sous l'effet de la fungizone et d'une alimentation équilibrée, l'état du malade s'améliore. Le terrain carencé a joué ici un rôle favorisant.

Observation n° 26 :

Homme de 43 ans, de nationalité portugaise, hospitalisé pour un syndrome douloureux abdominal avec diarrhée aiguë. Le transit oeso-gastro-duodénal ne montre pas de lésion organique. L'épreuve de digestion des selles met en évidence un excès de glucides, mal digérés et l'absence de stéatorrhée. On trouve des *Candida Albicans* dans le prélèvement de selles. La fungizone fait régresser la diarrhée.

On peut évoquer ici le rôle d'une alimentation déséquilibrée chez un sujet transplanté. On ne connaît pas les antécédents du malade.

Observation n° 27 :

Femme de 82 ans, hospitalisée au décours d'un état grip-pal traité par les antibiotiques. L'état général est très altéré avec des signes de déshydratation, un amaigrissement et une diarrhée très importante. La coproculture permet de poser le diagnostic de candidose digestive par la mise en évidence de nombreux *Candida*. Tout examen radiologique est impossible, vu l'état de la malade. On pratique une réanimation, et on associe l'antibiothérapie à un traitement antifongique (fungizone). Dans ce cas, le grand âge de la malade, son état cachectique et les antibiotiques sont à incriminer.

Observation n° 28 :

Homme de 46 ans, éthylique, sans domicile fixe, qui a présenté une surinfection bronchique traitée par des antibiotiques (Totapen-Thiophénicol-Chymocycline). Puis des épisodes diarrhéiques sont apparus et la coproculture a permis de mettre en évidence de nombreux *Candida*. On retrouve également des *Candida Albicans* dans les crachats. Le transit oeso-gastro-duodénal montre des modifications inflammatoires de la muqueuse gastrique. Le malade reçoit de la fungizone et la diarrhée cède.

Les antibiotiques ont déterminé l'apparition d'une candidose digestive chez un sujet sous-alimenté et fragilisé par

l'infection bronchique.

Observation n° 29 :

Homme de 53 ans, éthylique, ayant des antécédents de paludisme et de dysenterie amibienne, qui est hospitalisé pour un amaigrissement, une anorexie, des vomissements et une diarrhée avec 4 selles par jour, pâteuses. Le transit oeso-gastro-duodéal met en évidence d'importantes lésions de gastrite, des manifestations inflammatoires au niveau de l'antre, sans lésion ulcéreuse, et un énorme diverticule duodéal. La coproculture montre la présence de Candida. Sous traitement à visée gastrique et antifongique (fungizone), les signes cliniques disparaissent.

Dans ce cas, des facteurs locaux intestinaux jouent un rôle (antécédents d'amibiase-diverticules). Nous notons la fréquence des lésions gastriques associées à une candidose intestinale.

Observation n° 30 :

Homme de 62 ans, pensionnaire d'un hôpital psychiatrique, qui est hospitalisé pour l'apparition de selles glaireuses et sanglantes avec des douleurs abdominales, et une hyperthermie traitée par la lincocine. La coproculture a montré la présence de Candida et le malade est mis à la fungizone. Nous envisageons des examens complémentaires, quand le malade est décédé brutalement dans un tableau de choc.

La candidose intestinale n'est ici qu'un épiphénomène consécutif à l'antibiothérapie sur un terrain surinfecté et débilité.

Observation n° 31 :

Homme de 70 ans, diabétique, porteur, d'une anémie de Biermer soignée par la vitamine B 12, hospitalisé à la suite d'un malaise hypoglycémique et qui présente une diarrhée à

rechutes depuis quelques mois. La coproculture met en évidence des *Candida Albicans* et un gros déséquilibre de la flore en faveur des bactéries gram positif. Le malade est traité par la fungizone. Le lavement baryté montre une sigmoïdite diverticulaire et une encoche spasmodique constante au niveau du caecum. Le transit oeso-gastro-duodénal et le transit du grêle ne montrent pas de lésion.

Différents facteurs interviennent : le diabète, le déséquilibre de la flore intestinale, la sigmoïdite diverticulaire et peut-être le traitement par la vitamine B 12.

Observation n° 32 :

Homme de 48 ans, éthylique, anxieux, ayant des antécédents de gastrectomie pour ulcère, qui est hospitalisé pour une altération de l'état général, avec un amaigrissement, des vomissements, des douleurs épigastriques et abdominales, et une diarrhée avec 10 selles par jour liquides. Le transit oeso-gastro-duodénal montre une gastrectomie de bon fonctionnement. La gastroscopie objective une gastrite mammelonnée, et au lavement baryté on ne voit pas de lésion organique. L'épreuve de digestion des selles permet de trouver une légère stéatorrhée. La coproculture fait poser le diagnostic de candidose digestive par la présence de très nombreux *Candida*. Le malade est traité par la fungizone qui fait céder la diarrhée.

L'état général altéré, le terrain psychique et la stéatorrhée sont autant de facteurs favorisants. On retrouve l'association avec des troubles gastriques.

Observation n° 33 :

Homme de 68 ans, sans antécédents particuliers, hospitalisé pour une diarrhée persistant depuis un mois. Il a été traité, à domicile, pour cette diarrhée par des antibiotiques à visée intestinale. L'état général du malade est très altéré. Il présente un amaigrissement important, une anémie et une hypoprotidémie à 52 g./L. L'épreuve de digestion des selles met

en évidence une insuffisance globale de la digestion, avec surtout une stéatorrhée. La coproculture montre la présence de très nombreux *Candida* avec une disparition presque totale de la flore. Le malade reçoit un traitement antifongique par la fungizone et on réensemence l'intestin. Pendant ce temps, on pratique des investigations radiologiques et endoscopiques. Le transit oeso-gastro-duodénal et le lavement baryté objectivent l'absence de lésion organique. Sur le transit du grêle, il existe un aspect de grêle fonctionnel, avec fragmentation de l'index baryté. La rectoscopie montre une muqueuse pâle et atrophique.

Sous l'effet du traitement antifongique, la diarrhée s'atténue et une deuxième coproculture réalisée quinze jours après la première montre l'absence de *Candida* et le déséquilibre de la flore en faveur de *Bacillus*. La diarrhée cède totalement au bout d'un mois et la coproculture se normalise.

Le malade est réhospitalisé pour récurrence de diarrhée quelques mois après sa sortie. De nouveaux examens complémentaires sont pratiqués et le diagnostic de maladie de Whipple est évoqué, puis confirmé par la biopsie de l'intestin grêle.

De cette observation fort complexe, nous pouvons conclure qu'il ne faut pas se contenter du diagnostic de candidose digestive en cas de diarrhée particulièrement tenace et récidivante, mais qu'il faut multiplier les examens pour rechercher une lésion intestinale ou une maladie générale sous-jacente à la candidose.

Dans ce cas, les antibiotiques, l'état très débilité, l'hypoprotidémie, la stéatorrhée ont constitué des circonstances favorisantes.

RAPPEL DE BIOLOGIE et DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

DES CANDIDOSES DIGESTIVES

Les *Candida* sont des levures anascosporées, n'ayant pas de reproduction sexuée, de la famille des Cryptococcaceae. Cette dernière est subdivisée en trois sous-familles et le genre *Candida* fait partie de la sous-famille des Cryptococcoideae. Ces levures produisent un pseudo ou un vrai mycélium portant des verticilles réguliers de blastospores.

Il existe 35 espèces de *Candida*, qui sont, pour la plupart, des saprophytes de la peau et des muqueuses. Seul *Candida Albicans* est un hôte exclusif du tube digestif de l'homme et de certains animaux.

Candida Albicans est la seule espèce dont le pouvoir pathogène est certain. D'autres espèces peuvent être pathogènes dans certaines circonstances : ainsi, *Candida Tropicalis*, *Candida Pseudo tropicalis*, *Candida Parakrusei*, *Candida Guillermondii*.

Ces champignons sont dépourvus de pigments assimilateurs et doivent trouver leur carbone dans les composés organiques, ce qui explique que, selon les conditions d'environnement, ils sont saprophytes ou pathogènes. Les *Candida* sont donc des champignons "opportunistes", c'est-à-dire qui peuvent devenir pathogènes en fonction des conditions du terrain.

Leur caractère de saprophyte habituel des téguments et des muqueuses rend difficile la détermination de leur pathogénicité.

Après ce bref rappel de biologie, nous exposerons plus longuement les possibilités du diagnostic de laboratoire des candidoses digestives.

A. L'EXAMEN DIRECT DE PRELEVEMENTS PATHOLOGIQUES :

A l'examen des différents prélèvements (écouvillon buccal, écouvillon rectal, prélèvement de selles...), les *Candida* se présentent sous forme de levures bourgeonnantes et de filaments mycéliens. Selon Drouhet, l'existence de ces deux formes permet de poser le diagnostic de "*Candida*" avec certitude. Mais, cela ne permet pas d'attribuer une valeur pathologique à ces *Candida*. Pour leur attribuer une signification pathologique, il faut que les levures s'observent "de façon exclusive et prédominante par rapport à la flore microbienne".

B. LA CULTURE :

La mise en culture sur milieux spéciaux fournit des éléments plus intéressants. Les deux milieux les plus couramment utilisés sont :

- le milieu gélosé glucosé de Sabouraud additionné de chloramphénicol,
- et - le milieu gélosé glucosé de Sabouraud additionné de chloramphénicol et d'actidione.

Le repiquage s'effectuera sur milieu P.C.B. (pomme de terre, carotte, bile).

Dans les 48 premières heures on n'obtient que des colonies de levures, d'identification impossible. La filamentation s'observe au bout de plusieurs jours. Par contre, après repiquage sur milieu P.C.B., la filamentation des levures est obtenue rapidement, ce qui permet de caractériser le genre *Candida*.

Le milieu P.C.B. présente un autre intérêt : l'identification de *Candida Albicans* par la production de chlamydospores caractéristiques. C'est la seule espèce qui peut être déterminée par des critères morphologiques.

Le milieu P.C.B. est donc le milieu idéal qui donne une réponse rapide et certaine dans 100 % des cas.

Par le procédé de Taschdjian, on peut également identifier le Candida Albicans par la formation de filaments dans le sérum.

Pour identifier les autres espèces de Candida, il faut étudier les caractères physiologiques par différents tests :

C. DIFFERENTS TESTS :

- Test de sensibilité à l'actidione : ce test est positif (c'est-à-dire que les Candida se développent), pour Candida Albicans, Candida Pseudotropicalis, Candida Guillermondii.

- Réduction du tétrazolum : on obtient une pigmentation des colonies lévuriformes qui va du blanc pour Candida Albicans au rouge-violet pour Candida Tropicalis.

- Utilisation et Fermentation des sucres : Le Candida Albicans fermente le glucose, le fructose, le galactose. Il assimile très faiblement l'urée.

- Etude des besoins vitaminiques : toutes les souches de Candida ont besoin de biotine pour se développer, excepté le Candida Kruséi. D'autres souches exigent d'autres facteurs : l'acide nicotinique, par exemple.

D. L'ETUDE DU POUVOIR PATHOGENE :

Nous allons étudier maintenant le pouvoir pathogène pour les animaux de laboratoire.

L'animal le plus sensible à l'infection à Candida Albicans est le lapin. L'injection intraveineuse de Candida Albicans provoque la mort du lapin en 3 à 7 jours. D'autres animaux peuvent être utilisés, comme par exemple, des souris. L'infestation est plus difficile à réaliser.

On peut obtenir une candidose localisée au tube digestif par l'inoculation intragastrique de Candida Albicans chez un lapin qui a reçu préalablement des tétracyclines.

D'après les statistiques de Drouhet, nous voyons que le *Candida Albicans* est bien la seule souche de *Candida* ayant un réel pouvoir pathogène pour l'homme et les animaux :

- 100 % des souches de *Candida Albicans*,
- 50 % des souches de *Candida Tropicalis*, seulement, provoquent la mort du lapin.

Pour les autres souches de *Candida*, le pouvoir pathogène est nul.

D'après ces examens de laboratoire classiques, comment peut-on distinguer un *Candida* saprophyte d'un *Candida* pathogène ? Il n'existe pas de critères bien définis. La signification pathologique de la découverte de *Candida* dans un prélèvement dépend de différents facteurs.

E. DISTINCTION ENTRE CANDIDA SAPROPHYTE ET CANDIDA PATHOGENE :

Le premier élément à considérer est le nombre de colonies de levures isolées. Les *Candida* sont très rares sur une muqueuse saine, alors qu'ils sont très nombreux sur une lésion candidosique. D'où, si on ne dénombre que de rares colonies ou quelques *Candida*, ceux-ci n'auront pas de valeur pathologique. Si, au contraire, il existe un grand nombre de colonies de *Candida*, leur présence peut-être pathologique, et ceci quelle que soit l'espèce isolée. Une seule réserve doit être faite pour la découverte d'un grand nombre de *Candida* dans l'expectoration.

Le deuxième élément à considérer est l'espèce et l'origine du *Candida* isolé. La découverte de *Candida Albicans* aura, à priori, une valeur pathologique supérieure à la mise en évidence d'autres espèces de *Candida*. Cette valeur pathologique devient certaine si le *Candida Albicans* a été isolé à partir de prélèvements cutanés, car c'est la seule espèce non saprophyte des téguments.

Au contraire, si *Candida Albicans* est isolé à partir de prélèvements buccaux, de liquide de tubage, ou de prélèvements de

selles, il peut être saprophyte ou pathogène.

Le dernier élément est plus aléatoire, surtout pour les candidoses digestives. C'est l'existence d'une manifestation clinique typique d'une lésion à *Candida*, comme le muguet; la symptomatologie des candidoses digestives est le plus souvent moins évocatrice (dysphagie, gastrite, diarrhée, colite, rectite...).

F. LE DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE :

Le diagnostic immunologique des candidoses va nous apporter des éléments plus intéressants pour la détermination du pouvoir pathogène. Il n'est pas utilisé en pratique courante, mais les récents travaux du Professeur Capron, dans le service d'immunologie et de biologie parasitaire de la Faculté de Médecine de Lille, ont montré tout son intérêt. Les méthodes d'immunoélectrophorèse et d'immunofluorescence, qui permettent la mise en évidence d'anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes de *Candida Albicans*, peuvent être utiles pour déterminer le caractère pathogène des *Candida* isolés. Nous verrons que ces deux techniques présentent un intérêt capital dans le diagnostic des candidoses digestives.

On peut étudier la sensibilité cutanée à la candidine par une intradermo-réaction. Elle n'a pas de valeur diagnostique dans les infections à *Candida*, car 60 % des individus sains présentent une réaction positive. Et, paradoxalement, certaines infections à *Candida Albicans* s'accompagnent d'une réaction négative.

Ce test n'aura de valeur que dans les manifestations allergiques dues au *Candida Albicans*.

Les techniques immunologiques : réactions d'agglutination, de fixation du complément, d'immunofluorescence, d'immuno-diffusion et d'immunoélectrophorèse ont permis la détermination

de la structure antigénique de *Candida Albicans*. Sur ce sujet, nous pouvons citer les travaux de Tsuchiya et Coll., Andrieu ; Biguet et Coll. Suivant la technique utilisée, on trouve un nombre plus ou moins important de fractions antigéniques :

- on trouve 28 antigènes différents dans le genre *Candida* par les réactions d'agglutination et d'immunofluorescence. Il s'agit d'antigènes superficiels capsulaires.

- les techniques d'immunodiffusion et d'immunoélectrophorèse donnent un nombre plus important de fractions antigéniques. On détermine alors des antigènes cytoplasmiques. On trouve ainsi 48 fractions antigéniques.

Les différentes espèces de *Candida* ont de nombreuses fractions antigéniques communes, mais certaines fractions sont spécifiques d'une espèce de *Candida*. Ainsi 2 fractions sont spécifiques de *Candida Albicans* et 5 fractions sont spécifiques de *Candida tropicalis*. Sur le plan antigénique, *Candida Albicans*, *Candida Stellatoidea*, *Candida Tropicalis*, et *Candida Zeylanoides* sont très différents de *Candida Krusei*, *Candida Brumptii*, *Candida Macedoniensis* et *Candida Pseudotropicalis*.

Avec la même méthode, à savoir l'immunoélectrophorèse, Coudert à Lyon et Biguet à Lille trouvent des résultats différents quant au nombre de fractions antigéniques de *Candida Albicans*. Pour le premier auteur, *Candida Albicans* a 7 fractions antigéniques et pour l'auteur Lillois 15 fractions antigéniques. La divergence de ces résultats pourrait être expliquée par le fait que l'étude lyonnaise a été réalisée avec du sérum humain prélevé au cours d'une septicémie à *Candida Albicans*, et non pas avec des sérums expérimentaux.

Sur les autres points, les deux auteurs trouvent des résultats semblables.

A l'intérieur de l'espèce *Candida Albicans*, ils distinguent deux types différents :

- *Candida Albicans* type A, très proche de *Candida Tropicalis*,

- *Candida Albicans* type B, très proche de *Candida Stellatoidea*.

Après avoir vu l'intérêt théorique des réactions sérologiques, nous allons envisager les applications pratiques et, en particulier, la valeur diagnostique de ces réactions dans les candidoses digestives.

Les réactions d'agglutination et de fixation du complément ont un intérêt limité, car, l'une est peu spécifique et l'autre est peu sensible. En effet, selon Rimbaud et Coll., il existe des agglutininines chez 48 % des sujets sains et chez 74 % des malades porteurs de candidose. La spécificité de la réaction sera meilleure, si on utilise des dilutions élevées du sérum. D'après Seeliger, un taux supérieur à 1/320 ne se rencontre qu'en cas de candidose clinique.

Quant à la réaction de fixation du complément, elle est plus spécifique, mais beaucoup moins sensible. Toujours d'après RIMBAUD, la réaction n'est positive que chez 3% des sujets sains, et d'après Seeliger on ne rencontre un taux supérieur à 1/80 que chez des malades porteurs de candidose viscérale.

L'immunofluorescence est une méthode très sensible, mais peu spécifique. On trouve des réactions positives chez 25 à 50% des sujets sains.

Les méthodes d'immunodiffusion et d'immunoélectrophorèse, bien étudiées par Taschdjian et Coll., Kozinn et Coll., actuellement pas utilisées couramment, seront certainement les techniques d'avenir permettant d'établir une relation pathogénique entre les troubles cliniques et la présence d'anticorps dans le sérum du malade. Ces réactions se sont révélées positives dans 85 à 90% des cas où les troubles cliniques et la découverte de *Candida* dans les prélèvements faisaient suspecter le diagnostic de candidose.

Le Professeur Capron, par ses travaux récents, a montré l'intérêt du diagnostic immunologique des candidoses viscérales, et spécialement des candidoses digestives. Il a obtenu des résultats concordants avec les techniques d'immunofluorescence indirecte et d'immunoélectrophorèse.

Dans les candidoses profondes, on peut mettre en évidence des anticorps à des taux élevés, taux jamais observés chez des sujets sains, ce qui permet d'attribuer une signification pathologique à ces réactions immunologiques ; c'est dans les localisations rénales et systémiques que s'observent les titres moyens d'anticorps les plus élevés. Par contre, les localisations superficielles donnent lieu à peu d'anticorps circulants, car le contact des antigènes de *Candida Albicans* avec le système immunologique est réduit. Sur les 69 cas de localisation digestive d'une candidose (avec des troubles cliniques et une quantité abondante de levures de *Candida Albicans* dans les selles), les réactions se sont révélées significatives dans 65 % des cas.

Nous pouvons consulter le tableau suivant qui donne les titres d'anticorps décelés par immunofluorescence et le nombre de systèmes précipitants en immunoélectrophorèse dans les 69 cas de localisation digestive.

Titres d'immunofluores- cence	>								
	100	100	200	400	800	1600	3200	6400	12800
nombre de cas	11	15	11	14	13	2	2	-	1

nombre de systèmes précipitants en immunoélectrophorèse	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
nombre de cas	23	21	16	5	4	-	-	-	-	-	-

Le professeur Capron souligne également l'importance de deux systèmes précipitants, qu'il dénomme arbitrairement systèmes A et B. Il étudie la fréquence de ces deux systèmes dans les localisations digestives :

le système A se retrouve dans 73,8% des cas, et le système B dans 30,5% des cas.

Le système B serait plus en faveur d'une candidose évolutive, et le système A correspondrait à une candidose ancienne.

Pour interpréter plus valablement les résultats immunologiques, il conviendrait d'associer les deux techniques d'immunofluorescence et d'immunoélectrophorèse qui permettent d'obtenir des taux élevés d'anticorps, un nombre important de systèmes précipitants et, en particulier, l'existence du système précipitant B. La simple mise en évidence d'anticorps humoraux, à des taux non significatifs, ne permet pas d'affirmer le diagnostic de candidose viscérale, même devant l'association de troubles cliniques et de la présence de *Candida* dans les prélèvements.

En conclusion, nous avons vu qu'il est très difficile de distinguer un *Candida* saprophyte d'un *Candida* pathogène et d'affirmer une relation de cause à effet entre la découverte de *Candida* et l'existence de troubles cliniques. Différents éléments peuvent être retenus :

- l'abondance des colonies de levures dans les prélèvements,
- l'espèce de *Candida* et l'origine du prélèvement,

- l'existence d'une manifestation clinique parfois typique,

- des réactions immunologiques significatives : un titre d'immunofluorescence supérieur à 1/100, et plusieurs systèmes précipitants en immunoélectrophorèse, dont le système précipitant B.

CIRCONSTANCES FAVORISANTES

La notion de terrain est capitale dans l'étude des candidoses digestives. En effet, chez l'adulte, il existe de nombreux porteurs sains et "les manifestations pathologiques dépendent essentiellement des conditions intrinsèques de l'individu lorsque celui-ci devient porteur de candida" (Drouhet). Cette notion est d'ailleurs connue depuis fort longtemps : en 1844 Bennett écrivait que la candidose "indique une grande dépression des forces vitales et une atteinte des fonctions nutritives de l'économie" ; de même Trousseau, en 1889, considérait le muguet comme "l'expression locale d'un très mauvais état de tout le corps". Plus récemment, en 1962 Wilson pensait qu'il devait "exister quelque anomalie locale ou générale préexistante pour que cet organisme puisse contribuer ou causer la maladie". "Candida Albicans est un meilleur médecin et peut découvrir chez des sujets des anomalies à un stade d'évolution plus précoce que nous le pouvons avec nos tests cliniques".

Nous considérerons donc dans un premier temps les facteurs endogènes, qu'ils soient physiologiques ou pathologiques, permettant le développement des candidoses digestives et dans un second temps nous nous intéresserons aux facteurs iatrogènes qui ont favorisé l'augmentation de fréquence des candidoses depuis l'avènement des antibiotiques et autres thérapeutiques modernes.

I. LES FACTEURS ENDOGENES :

N'importe qui ne peut faire n'importe quelle forme de candidose. Il faut faire la part du terrain sur lequel se greffe la mycose.

A. LES FACTEURS PHYSIOLOGIQUES :

L'âge :

Si les thérapeutiques modernes ont modifié la répartition des candidoses digestives suivant les différents âges de la vie et les ont rendues plus fréquentes chez l'adulte sain, il n'en reste pas moins vrai qu'elles sont toujours plus fréquentes aux deux âges extrêmes de la vie, c'est-à-dire chez le nouveau-né, le nourrisson, et le vieillard. D'autre part, le nombre de porteurs de candida augmente avec l'âge et à chaque âge correspond un type de candidose qui lui est propre. C'est ainsi que le muguet est l'apanage des nouveaux-nés, et des vieillards, par exemple. Selon Drouhet, ces différences dépendent de l'état immunologique et du terrain.

Citons la statistique de cet auteur où 53 cas se répartissent de la façon suivante :

10 adultes
1 vieillard
8 enfants
26 nourrissons
8 prématurés.

Sur les 33 malades adultes de notre étude 6 ont plus de 70 ans.

Le Sexe :

Nous trouvons une prédominance des surinfections à Candida dans le sexe masculin. Sur les 33 malades étudiés, il y a 25 hommes contre 8 femmes. Dans l'étude de Drouhet, on note 8 hommes contre 3 femmes. J.Barthe, par l'isolement de levures dans les selles de 109 malades, donne des résultats identiques :

sexe masculin : 62 %

sexe féminin : 38 %

La répartition des espèces de Candida est sensiblement la même dans les deux sexes, avec prédominance de Candida Albicans.

L'homme a donc une sensibilité plus grande vis à vis des levures.

La Grossesse :

On sait que la candidose vaginale est très fréquente chez la femme enceinte et que l'on trouve là une source de contamination pour le nouveau-né. L'enfant, né d'une mère ayant une candidose vaginale, a 35 fois plus de chance de contracter un muguet.

Le PH du milieu intérieur :

On a longtemps considéré que l'acidité favorisait le muguet buccal et en 1920, Askanazy démontrait que le Candida peut vivre dans des milieux dont la concentration varie de 3 à 19% d'HCL par litre.

Cependant, le PH du milieu intérieur paraît avoir un rôle peu déterminant, car le Candida a une grande faculté d'adaptation et il peut se développer dans des milieux variant de PH 2 à PH 10.

D'après les travaux récents de Madame Cavaroc, on peut quand même admettre que le développement d'une candidose digestive est influencé par un PH intestinal acide : 87 % de ses malades ont un PH intestinal acide. Dans notre étude, tous les PH intestinaux connus sont acides (inférieur ou égal à 6).

La qualité de la Salive :

Young et Zeldow ont montré que la salive est la première barrière de défense contre les candidoses digestives. Un équilibre entre le Candida Albicans et la flore saprophyte buccale

est nécessaire pour que la salive joue son rôle.

Nous verrons que les antibiotiques camouflés (pastilles à la tyrothricine, dentifrices, aérosols...), en détruisant la flore microbienne normale, créent des conditions favorables au développement des candidoses à point de départ buccal.

On peut aussi expliquer la sensibilité particulière des prématurés aux candidoses digestives par le défaut de fonctionnement des glandes salivaires, qui les prive ainsi de l'autodéfense réalisée par la salive.

De même, l'irradiation par le cobalt pour un cancer de la sphère ORL favorise l'éclosion d'une candidose par tarissement de la sécrétion salivaire.

Les Conditions Diététiques :

On a vu que le milieu de culture idéal pour le Candida Albicans est le milieu P.C.B., c'est-à-dire pommes de terre, carottes, bile. Il n'y a donc rien de surprenant si l'ingestion de soupe de carottes, prescrite chez le nourrisson, pour une diarrhée, favorise l'éclosion d'une candidose digestive.

Expérimentalement, pour obtenir une candidose digestive chez le chien, il faut lui administrer un régime hyperglucidique.

On peut rapprocher de ce fait l'augmentation de fréquence des candidoses digestives au moment du sevrage et chez les vieillards, ces deux circonstances correspondant à un déséquilibre alimentaire au profit des hydrates de carbone.

Nous reverrons au chapitre de pathologie que l'association d'un diabète et d'une candidose est très fréquente.

De même, à l'origine des poussées dans le cas de muguet chronique, on trouve le plus souvent la notion d'absorption d'aliments sucrés.

Les Caractéristiques Psychologiques :

Turell a noté la fréquence des manifestations anorectales à Candida post-antibiothérapie chez les sujets nerveux,

les intellectuels surmenés et les malades revendicateurs.

Dans notre étude, 19 malades sont des dysneurotoniques. Le caractère anxieux est souvent très net : cancérophobie, antécédents dépressifs, tentatives d'autolyse antérieures, instabilité de l'humeur...

Nous pouvons donc déduire de cette étude que :

- les âges extrêmes de la vie,
- le sexe masculin,
- la grossesse,
- l'acidité du milieu intérieur,
- un défaut de la salive en quantité ou en qualité,
- une diététique déséquilibrée riche en hydrates de carbone,
- une personnalité psychique de dysneurotonique,

semblent constituer des facteurs favorisant pour une infestation du tube digestif par des Candida.

Ces différents facteurs sont le plus souvent intriqués. C'est ainsi que chez le prématuré interviennent la fragilité du terrain, les conditions alimentaires, le défaut de fonctionnement des glandes salivaires, et chez le vieillard la débilité, la diététique restrictive et riche en glucides.

B. LES FACTEURS PATHOLOGIQUES :

a. Les facteurs locaux :

De nombreux auteurs ont insisté sur le fait que des lésions préexistantes du tube digestif favorisent l'implantation des Candida et conditionnent surtout la localisation de la mycose digestive.

C'est ainsi que le muguet chronique se voit plus volontiers chez des sujets ayant la langue plicaturée, ou chez des sujets ayant un mauvais état dentaire qui entretient des foyers d'irritation au niveau de la bouche.

Turell a trouvé des antécédents de lésions anorectales chez 42 de ses malades souffrant d'anite ou d'anorectite post-

antibiothérapie. Boquien a noté également le caractère prédisposant des lésions anorectales.

Une observation de moniliase anorectale, communiquée par la Société de Gastroentérologie du Sud-Ouest, illustre bien ce fait : la polarisation rectale de la maladie a été favorisée par l'existence d'une anorectite hémorroïdaire antérieure et par la voie d'administration rectale de la pénicilline à des doses pourtant faibles et durant un temps très court.

Il semble également fréquent qu'une diverticulose colique ou sigmoïdienne soit associée à une candidose.

Toutes les causes pouvant créer une fragilisation de la muqueuse intestinale ou une irritation de cette muqueuse favorisent le développement d'une candidose intestinale.

Nous verrons que l'antibiothérapie agit de cette façon en créant une avitaminose B qui rend la muqueuse plus sensible à l'attaque des Candida. L'auréomycine agit par ses propriétés irritantes sur la muqueuse intestinale.

La muqueuse intestinale intervient dans les processus de défense de l'organisme contre les antigènes extérieurs grâce à ses follicules lymphoïdes ; toute altération locale tissulaire, toute microlésion de l'épithélium intestinal altère ce système de défense et favorise la pénétration des levures.

Les sujets ayant des antécédents d'amibiase ou présentant une altération organique du côlon (cancer, tuberculose, maladie de Crohn, rectocolite ulcéro-hémorragique...) montrent une prédisposition à l'infestation de leur tube digestif par des Candida. La maladie initiale est parfois méconnue et la candidose devient alors la maladie "signal" qui révèle la pathologie sous-jacente. C'est pourquoi, devant tout trouble digestif s'accompagnant de la découverte de levures en quantité abondante dans les selles et de façon persistante, il faudra effectuer des examens complémentaires pour éliminer une affection organique qui serait le support de la candidose. La mycose

digestive n'est le plus souvent qu'un épiphénomène et il faut toujours redouter un cancer méconnu.

Il est à signaler qu'une autre pathologie digestive, gastrique (ulcère, hernie hiatale, gastrite), ou hépato-vésiculaire est parfois associée à une candidose intestinale.

Nous pouvons illustrer les faits précités par quelques exemples.

Sur les 51 cas présentés à la "Société Française de thérapeutique et de pharmacodynamie" (1970), on relève :

- 4 sujets ayant des antécédents d'amibiase
- 4 diverticuloses coliques
- 13 sujets souffrant de maladies digestives diverses organiques ou ayant subi une intervention chirurgicale digestive.

Parmi ceux-ci : - 6 cas d'ulcère, hernie hiatale, gastrectomie

- 3 cas de rectocolite ulcéro-hémorragique
- 1 cas de maladie de Crohn
- 3 cas de pathologie hépato-vésiculaire.

Dans notre étude, nous notons : sur 33 malades

- 3 cas de lésions anorectales préexistantes
 - 1 cas de rectocolite ulcéro-hémorragique
 - 3 cas d'antécédents de dysenterie amibienne,
- avec dans un cas un aspect de colite méta-amibienne au lavement baryté.

- 5 cas de diverticulose

On note un cas de maladie de Whipple et un cas de purpura rhumatoïde.

Dans 9 cas, il existe des antécédents de troubles intestinaux divers ou de colite ; et dans 4 cas, des antécédents de gastrectomie pour ulcère.

A côté des altérations organiques du côlon, les mutilations importantes au niveau du côlon favorisent le développement des candidoses digestives. Les candidoses post-opératoires, surtout après intervention pour cancer digestif, sont

fréquentes. Différents mécanismes interviennent pour expliquer cette fréquence : la couverture antibiotique préopératoire, les modifications de la flore intestinale, les troubles du métabolisme de l'eau et des électrolytes, l'importance des pertes alimentaires qui constituent un milieu de culture idéal pour les candida, l'influence locale du traumatisme opératoire et du phénomène de Reilly.

C'est en fait la personnalité digestive du malade qui se trouve modifiée et il faudrait adapter la diététique à cette nouvelle personnalité.

En conclusion, les lésions préexistantes du tube digestif, surtout les lésions coliques, créent un terrain favorable pour l'implantation des candida dans l'intestin.

b. Les facteurs généraux :

Les Candida qui sont des champignons saprophytes, "opportunistes" ou occasionnellement pathogènes, ne se développent abondamment que dans des conditions particulières de l'hôte. Classiquement, la candidose est la "maladie du malade", et elle est souvent diagnostiquée chez des malades en phase terminale d'une affection maligne ou microbienne ou d'un diabète.

Toutes les causes qui entraînent une diminution de la résistance du sujet et une altération de l'état général créent un terrain d'élection pour le développement des Candida. Selon Seligman, même les moniliases qui surviennent après une antibiothérapie sont plutôt dues à une déficience du sujet qu'à la stimulation directe de l'agent mycotique.

La fréquence d'isolement du Candida Albicans dans les selles augmente chez les sujets en mauvais état général, même s'il n'y a pas toujours de manifestations digestives. Barthe donne les chiffres suivants :

- Bon état général : fréquence d'isolement de Candida Albicans 66 %

- Mauvais état général : fréquence d'isolement de Candida Albicans 84 %.

Nous étudierons successivement les différents états pathologiques au cours desquels on trouve le plus souvent une candidose digestive associée : à savoir, les infections microbiennes, les néoplasies, les hémopathies, les endocrinopathies et les divers syndrômes de ~~la~~ malabsorption.

Dans le premier paragraphe, nous considérerons :

Les infections microbiennes :

Moneguier du Sorbier note la survenue du muguet chez le nouveau-né et le nourrisson au cours d'infections microbiennes diverses, d'épisodes de déshydratation et de toxémies.

La fréquence des infections à Candida avec muguet au cours de staphylococcies et de streptococcies a été signalée par Drouhet ; cependant, d'autres facteurs doivent être pris en considération le plus souvent. En effet, candidose et infection bactérienne peuvent relever d'une cause commune : le diabète. Des facteurs iatrogènes interviennent également : les corticoïdes et les stéroïdes peuvent favoriser l'apparition de staphylococcies, de streptococcies et de mycoses ; l'antibiothérapie intense et prolongée, qui permet de juguler l'infection bactérienne prédisposera à la surinfection par des levures.

Expérimentalement, l'action favorisante d'Escherichia Coli sur la multiplication de Candida Albicans a été étudiée par Ansel et Thibaut. Le nombre de Candida en culture avec Escherichia Coli est plus élevé que le nombre de Candida cultivés seuls. Si l'endotoxine d'Escherichia Coli est administrée à la souris 1 heure avant les Candida, il y a une accélération de la mortalité ; si elle est administrée 24 heures après, il y a un retard de la mortalité.

Madame Cavaroc, par contre, pense que les *Escherichia Coli* sont "d'excellents antagonistes des *Candida Albicans*".

Les bactéries lactiques freinent nettement la croissance des *Candida*, mais elles ne l'empêchent pas.

Par contre, *Bacillus Subtilis* a, in vitro, une action antifongique sur *Candida Albicans* grâce à son autosécrétion d'antibiotiques. *Bacillus Subtilis* a une action "zymostatique" constante vis à vis de *Candida Albicans* en culture.

En résumé de ces expériences, nous pouvons dire que l'emploi des bactéries lactiques (*Streptococcus lactis*, *Lactobacterium acidophilum*) et de *Bacillus Subtilis* est justifié dans la prévention des candidoses digestives.

A côté de ces infections microbiennes, la tuberculose crée des conditions favorables au développement des *Candida* en altérant l'état général et en diminuant la résistance du malade ; le plus souvent la candidose aura une localisation pulmonaire. Là encore le rôle de la chimiothérapie antituberculeuse n'est pas à éliminer.

Le rôle particulièrement anergisant de la grippe asiatique de 1957-1958 a été souligné par certains auteurs ; *Candida* se développe à la faveur de la déficience du terrain. Ce sont les mauvais terrains qui font le lit des candidoses.

L'existence d'une infection O.R.L. favorise peut-être la prolifération de levures dans le tube digestif. Dans 85 % des cas chez l'adulte, et 57 % des cas chez le nourrisson, Barthe, Sedallian, Chassignol trouvent la coïncidence entre une infection O.R.L. et une scène digestive avec des levures dans les selles.

Le deuxième paragraphe plus important est constitué par :

Les néoplasies et les hémopathies malignes :

Le cancer offre un terrain de choix aux candidoses par son retentissement sur l'état général. Ces malades, étant à

l'heure actuelle, le plus souvent, soumis à une chimiothérapie antinéoplasique, il est difficile de distinguer les différents facteurs qui favorisent les candidoses. Nous avons vu qu'il faut toujours avoir la hantise d'un cancer colique sous-jacent devant une candidose digestive particulièrement tenace et récidivante.

Jean Bernard, Chavelet et Mathé ont recherché les facteurs étiologiques favorisant la surinfection à *Candida Albicans* dans les hémopathies malignes, sur l'étude de vingt-deux observations. Il est intéressant de donner la répartition des malades selon le type d'hémopathie :

- 10 leucoses aigües
- 3 leucoses myéloïdes chroniques
- 2 leucoses lymphoïdes chroniques
- 2 pancytopénies périphériques par aplasie médullaire
- 2 maladies de Hodgkin
- 1 macroglobulinémie de Waldenström
- 1 histiocytosarcomatose
- 1 réticulosarcomatose.

Le plus souvent il s'agit d'un stade terminal ou d'une leucose aigue en pleine évolution, ou de la transformation leucoblastique d'une leucémie chronique. La lésion mycosique est un muquet dans tous les cas.

Les auteurs démontrent le rôle favorisant des antibiotiques, des hormones cortico-surrénaliennes et des antipurines, mais ils notent que le terrain hémopathique est capable à lui seul de favoriser cette surinfection à *Candida*, sans que l'on puisse en expliquer le mécanisme de façon précise. En effet, dans deux cas les malades n'ont reçu aucun des traitements précités : l'un est porteur d'une leucose lymphoïde chronique en phase de décompensation terminale, et l'autre d'une histiocytosarcomatose en phase de décompensation, et il n'existe ni lymphopénie, ni granulopénie.

Citons maintenant la statistique de Smith en 1969 : on retrouve une infection mycosique dans 1 à 2% des autopsies de routine et dans près de 20 % des autopsies de malades décédés d'hémopathies.

Selon certains, la neutropénie pourrait être incriminée comme signe avant-coureur de mycose.

D'après les travaux américains sur "The compromised host and infection", il existerait une relation entre la leucopénie, la durée de cette leucopénie et la survenue d'une candidose. Les malades sont divisés en deux catégories selon le nombre de granulocytes : supérieur ou inférieur à 600/mm³. Sur les sujets qui n'ont pas de leucopénie 20% survivent, et sur les sujets avec une leucopénie inférieure à 2000/mm³ seulement 12% survivent.

Les candidoses représentent 92 % des mycoses observées après chirurgie abdominale ou autre et au cours des cancers.

Parmi les hémopathies, les leucémies sont les affections les plus volontiers inductrices de candidose, et particulièrement de candidose digestive. 15 à 25% des leucémiques présentent une mycose. Cette association Leucémie-Mycose existait avant les antibiotiques.

La maladie de Hodgkin favorise surtout les cryptococcoses, mais également les candidoses.

Les thymomes s'accompagnent souvent de candidoses. Schoch, en 1971, a étudié cette association Candidose-Tumeurs thymiques, et l'a rattachée à un effondrement de l'immunité tissulaire, de même au cours du Hodgkin.

Au cours des lymphocytopénies, des aplasies thymiques ou médullaires on peut rencontrer une candidose.

Le troisième paragraphe traitera des :

Endocrinopathies :

L'association d'une candidose et d'un diabète est classique. On a remarqué que le *Candida* pousse mieux en présence

de glucose ; devant une infection candidosique, sans facteurs étiologiques précis, il faut toujours rechercher un diabète méconnu. Le diagnostic de mycose peut en effet précéder le diagnostic de l'affection primaire.

Sur ses neuf cas d'adultes porteurs d'un muguet buccal, Drouhet a observé un cas de muguet chez un sujet porteur d'un diabète méconnu. Le muguet a précédé de quelques jours l'apparition du coma diabétique qui a entraîné la mort du malade. Le professeur Royer a découvert un diabète jusque là méconnu chez un enfant atteint de muguet récidivant depuis deux ans, et cela malgré les traitements prolongés par la nystatine.

Nous verrons que le mode d'action du diabète sur la candidose est lié à une perturbation de l'activité phagocytaire des polynucléaires.

Dans notre étude, 4 malades sur 33 sont diabétiques.

D'autres affections endocriniennes semblent favoriser les candidoses.

Ainsi, l'hypoparathyroïdisme peut être associé à une candidose. Ce trouble endocrinien est parfois accompagné d'une lymphocytopénie, d'une aplasie thymique ou d'une insuffisance surrénalienne.

Au cours de l'hypothyroïdie des candidoses ont pu être observées, ainsi qu'au cours de la thyroïdite de Hashimoto..

Sur 12 cas étudiés chez l'enfant par des auteurs américains il y a :

- 10 cas de hypoparathyroïdisme,
- 1 cas de hypothyroïdie,
- 1 cas de maladie d'Addison

associés à une candidose.

L'insuffisance surrénale favorise également les mycoses. En 1948, Friedman trouvait des surrénales atrophiées chez des malades décédés de candidose.

Les troubles endocriniens créent un terrain favorable à la candidose.

Dans le dernier paragraphe nous considérerons :

Les Troubles de l'absorption et les stéatorrhées :

Le muguet se voit surtout chez les nourrissons athreptiques, les vieillards cachectiques et les cirrhotiques dénutris. Le facteur favorisant est l'hypoprotéïnémie.

Tous les syndrômes de malabsorption, comme la sprue, sont un terrain d'élection pour le développement d'une candidose digestive. Selon Boquien, les candidoses post-opératoires seraient provoquées, en partie, par des carences à la fois d'apport et d'absorption dues à des troubles du transit.

Les travaux récents de Madame Cavaroc ont montré que le muguet est la "maladie des malades dont la maladie est cause de stéatorrhée", et des dénutris, par malabsorption des acides gras et des vitamines liposolubles associée à une malabsorption du fer et du calcium. Dans cette étude, 66% des malades présentant une candidose digestive ont une stéatorrhée portant sur les acides gras. "Ces stéatorrhées sont d'étiologies très variées : hyperchlorhydrie, gastrectomie, cholécystostomie, cholécystopathie, dyskinésie biliaire, insuffisance biliaire, cirrhose, mucoviscidose, diabète, lambliaze, intolérance aux sucres ou au gluten, résections du grêle, allergies, diarrhées, motrices, déséquilibre neurovégétatif, hépatites virales, dyspepsies, tuberculose, cancers du tube digestif, traitements par néomycine, éthionamide..."

Citons, dans notre étude, un cas de candidose particulièrement tenace et récidivante malgré le traitement antifongique, chez un malade porteur d'une maladie de Whipple. La coprologie fonctionnelle montre un PH acide et une stéatorrhée.

Enfin, certains auteurs ont invoqué le terrain allergique comme facteur favorisant des candidoses. Reiches, faisant chez ces malades porteurs de Candida des épidermo-réactions aux antibiotiques, les a trouvés positives, tandis que Rostenberg,

avec la même méthode n'a obtenu que des résultats négatifs.

Boquien a invoqué une sensibilisation aux mycoses par un traitement antérieur à la vitamine B 12.

Devant toute candidose digestive, on s'attachera donc à rechercher une affection organique telle une infection microbienne, une néoplasie, une hémopathie, (surtout une leucémie), une endocrinopathie, (surtout un diabète), une cause de stéatorrhée ou de malabsorption.

II. FACTEURS EXOGENES, IATROGENES :

Les candidoses, qui étaient autrefois la maladie de sujets cachectiques en phase terminale d'une affection sévère, se voient actuellement chez des adultes sains ou chez des sujets guéris grâce à l'antibiothérapie. L'augmentation de fréquence des infections candidosiques est due certainement à une meilleure connaissance des mycoses, mais également et essentiellement aux thérapeutiques modernes : antibiotiques, corticoïdes, antimitotiques ; ces facteurs iatrogènes créent des conditions favorables à la multiplication des *Candida* et à l'exaltation de leur pouvoir pathogène. D'autre part, ils permettent à des sujets débilités qui, autrefois, auraient succombé à une infection, de survivre et ils offrent ainsi un terrain fragilisé, favorable au développement des *Candida*.

C'est la rançon des thérapeutiques modernes. Wanbreuseghem, sur 100 autopsies de cancéreux soumis à ces thérapeutiques, ne trouve pas de levures seulement dans 10 cas. Dans 92 % des prélèvements on trouve des *Candida*.

Nous allons passer en revue ces différentes médications actuellement utilisées en pratique courante.

A. Les Antibiotiques :

Depuis que les antibiotiques sont employés couramment en clinique, la candidose est devenue une maladie d'actualité. Dans notre étude, 20 malades sur 33 ont reçu des antibiotiques très divers. Harris, traitant des sujets atteints de brucellose par des antibiotiques, constate des troubles digestifs chez deux tiers des femmes et un tiers des hommes. La prolifération des levures, en particulier des *Candida Albicans*, est fréquente et massive dans les diarrhées post-antibiothérapie, si bien que leur rôle pathogène doit être pris en considération.

De nombreux travaux tant expérimentaux (Foley et Winter; Seligman..) que cliniques (Debré, Winter, Lelong, chez le nourrisson, et Drouhet, Wanbreuseghem, chez l'adulte) prouvent le rôle favorisant des antibiotiques.

Sur 8 cas sur 11 observés par Drouhet, le muguet est apparu après des traitements à forte dose et de façon prolongée par des antibiotiques. Ce même auteur a pu réaliser chez le lapin une infestation des voies digestives par *Candida Albicans*, après l'avoir traité, préalablement à l'inoculation des *Candida Albicans* per os, par des antibiotiques à large spectre, par voie orale : avec cette antibiothérapie préalable, il y a présence constante de *Candida Albicans* dans les fèces, alors que sans antibiothérapie on ne retrouve pas le *Candida Albicans* de façon constante. Le cobaye est sensible également à l'infestation par des *Candida* après utilisation de chlortétracycline. Chez les poulets, qui sont résistants à l'inoculation de *Candida Albicans*, on obtiendra un muguet sévère si on donne des antibiotiques.

Dans une coproculture de sujet normal, on dénombre 3 à 5 colonies de *Candida* par boîte de Pétri, et après antibiothérapie plus de 100 colonies par boîte.

Citons les statistiques de Lipnik :

Le taux de *Candida Albicans* isolés par écouvillonnage de la bouche et du rectum chez des sujets normaux est

de 5,5 à 7,5 %. Après quatre jours d'auréomycine ce taux passe à 80 % et après six jours de pénicilline à 14 %.

Sharp, après traitement par la terramycine, voit le taux de *Candida Albicans* passer de 0 à 49 % dans les prélèvements rectaux.

Wanbreuseghem, en cultivant ensemble des colonies de colibacilles et de *Candida*, n'obtient que des colibacilles ; en ajoutant de l'auréomycine au milieu de ~~la~~ culture, seuls les *Candida* poussent.

Tous les antibiotiques peuvent donner des candidoses, mais les accidents les plus fréquents sont observés avec les antibiotiques à large spectre. Les plus agressifs sont : la terramycine, l'auréomycine, le chloramphénicol, l'érythromycine. Cependant, tous les antibiotiques ont pu être incriminés, même la pénicilline. Il faudra toujours rechercher une antibiothérapie méconnue, oubliée, ou "cachée" sous la forme de gouttes nasales, de dentifrice, de pastilles à la tyrothricine...

Ce sont les associations d'antibiotiques à large spectre, parfois associés à la pénicilline ou à la streptomycine, qui donnent les infections à *Candida Albicans* les plus sévères.

On a pu voir des candidoses après antibiothérapie par la néomycine pour désinfection intestinale avant une intervention chirurgicale sur le colon.

La voie d'administration de l'antibiotique la plus souvent mise en cause est la voie buccale. Les accidents sont plus fréquents après absorption, cependant ils sont possibles après injections parentérales, car les antibiotiques qui ont souvent une élimination biliaire reviennent ainsi dans le tube digestif.

La posologie et la durée du traitement jouent également un rôle. Ce sont les grosses doses d'antibiotiques qui

sont les plus dangereuses, mais il faut tenir compte d'un facteur individuel qui permet à des doses faibles ou moyennes d'avoir des conséquences parfois dramatiques. Janbon a ainsi vu mourir un enfant de syndrome cholériforme après deux grammes de terramycine.

Un traitement de longue durée, en moyenne de deux à dix semaines, favorisera le développement d'une candidose. Des accidents précoces, au deuxième ou troisième jour, sont exceptionnels.

En conclusion, ce sont les antibiotiques à large spectre, administrés per os, à fortes doses et de façon prolongée, qui favorisent les surinfections à Candida.

Nous reviendrons sur les mécanismes de pathogénicité des antibiotiques dans le chapitre suivant : ils créent des perturbations dans l'équilibre de la flore intestinale qui permettent la pullulation des Candida dans l'intestin.

B. Les Corticoïdes :

Mankowski a montré l'action stimulante de la cortisone et de l'ACTH sur les infections fongiques. L'administration de cortisone augmente la mortalité des souris infectées par le Candida Albicans : le taux de mortalité passe de 10 à 90 %.

L'utilisation des corticoïdes est responsable en partie de l'augmentation de fréquence des candidoses dans les leucémies (J. Bernard).

Ce sont surtout les traitements de longue durée, à forte dose, et par voie orale, qui favorisent le développement des Candida dans le tube digestif.

Le rôle de la cortisone est difficile à apprécier exactement, car le plus souvent, les malades reçoivent à la fois des antibiotiques et des corticoïdes. D'après Torack, il y aurait un envahissement des tissus avec l'association Antibiotiques-Corticoïdes, et une simple prolifération de la candidose

à la surface de la muqueuse avec les antibiotiques seuls.

Dans notre étude, cinq malades ont reçu des corticoïdes.

Le mécanisme d'action évoqué consisterait en une exaltation de la virulence du *Candida* par diminution des réactions inflammatoires.

C. La Chimiothérapie Antinéoplasique et les Radiations ionisantes :

Les travaux de J. Bernard sur les hémopathies malignes permettent d'évoquer le rôle probable des antimétabolites, en particulier des antipurines, et le rôle soupçonné des antimitotiques. Sur ses vingt-deux observations de candidose digestive avec muguet au cours d'hémopathies :

- 1 malade ne recevait que de la 6mercaptopurine,
- 5 malades (4 leucoses aiguës et 1 leucémie myéloïde chronique) étaient traités par l'association corticoïdes-6mercaptopurine,
- 2 malades (leucoses aiguës) recevaient une association corticoïdes-antipurines-antifoliques.
- Il n'y a pas d'observation de muguet chez les malades traités seulement par les antifoliques.
- En ce qui concerne les antimitotiques, on note un cas de muguet sévère chez un malade traité par des corticoïdes à faible dose et de la triéthylène mélamine (T.E.M.).

Il est difficile d'apprécier le rôle des antinéoplasiques, car ils sont administrés sur un terrain déjà prédisposé, et ils sont souvent associés à d'autres thérapeutiques.

Sur les vingt-cinq autopsies de leucémiques, porteurs de *Candida*, réalisées par Gruhn et Sauson :

- 23 avaient été traités par des corticoïdes,
- 24 avaient reçu des antibiotiques,
- 21 avaient reçu des antimitotiques.

Baserga pense que certaines drogues antinéoplasiques agissent en empêchant la régénération des muqueuses digestives, causant ainsi des "entéropathies arégénératives" et les Candida pénétreront à la faveur des altérations de la muqueuse.

Nous pouvons rapprocher des antimitotiques l'action des radiations ionisantes.

Cette action est difficile à établir, car le terrain cancéreux prédispose aux candidoses. Des cas de mycoses oesophagiennes après irradiation par le cobalt pour cancer de la sphère O.R.L. ont été signalés. L'irradiation peut agir en provoquant une sécheresse des muqueuses et un tarissement de la sécrétion salivaire, ou en créant un oedème post-radiothérapie nécessitant l'emploi de cortisone pour l'enrayer.

1 D. Thérapeutique diverses :

Les sulfamides :

Leur action mycogène est beaucoup plus faible que celle des antibiotiques. Au cours de traitements prolongés, à forte dose, on peut voir apparaître une candidose.

Les antiseptiques intestinaux antiparasitaires :

Madame Cavaroc a constaté que les antiseptiques intestinaux, surtout les antiseptiques iodés, créent des conditions favorables au développement des Candida, en perturbant l'équilibre microbien, comme les antibiotiques.

Ce même auteur remarque également que le flagyl ou métronidazole favorise les candidoses digestives. Ce médicament antiparasitaire agit sur la personnalité digestive du sujet en acidifiant le PH intestinal et en portant atteinte à la flore anaérobie.

- Dans le tableau suivant, nous résumons l'analyse de nos 33 observations de candidose digestive en précisant la fréquence relative de chaque circonstance favorisante.

FACTEURS FAVORISANTS ENDOGÈNES PHYSIOLOGIQUES							
AGE > 70 ans	Sexe masculin	Terrain acide		Dysneurotonie			
6	25	10		19			
FACTEURS FAVORISANTS ENDOGÈNES PATHOLOGIQUES ① LOCAUX							
altérations locales anorectales	Diverticules	antécédents d'amibiase	rectocolite ulcéro-hémorragique	hyperparasitose intestinale	antécédents de diarrhée ou colite	maladie de Whipple	maladie de purpura rhumatoïde
3	5	3	1	3	9	1	1
② GÉNÉRAUX							
mauvais état général	diabète	cancer	maladie d'Addison	troubles gastriques (gastrite - ulcère) dyspepsie ...	terrain allergique	stéatorrhée	
16	4	1	1 (suspicion)	20	2	4	
FACTEURS IATROGÈNES							
Antibiotiques	Corticoïdes	Antimitotiques		Flagyl			
20	5	1		1			

MECANISMES PATHOGENIQUES PERMETTANT D'EXPLIQUER LE PASSAGE DU SAPROPHYTISME AU POUVOIR PATHOGENE

Nous avons vu dans le chapitre précédent que les *Candida*, habituellement saprophytes, peuvent devenir pathogènes quand des conditions favorables sont offertes par le terrain sur lequel ils se greffent et sous l'influence de différents facteurs le plus souvent iatrogènes. Quels sont les mécanismes qui permettent aux *Candida* d'acquérir un pouvoir pathogène ?

Nous pouvons distinguer deux acteurs principaux jouant un rôle dans l'éclosion d'une candidose : le *Candida* lui-même et l'hôte parasité par les *Candida*.

Nous allons considérer les mécanismes qui agissent sur le champignon, puis nous verrons ceux qui agissent sur l'hôte.

I. FACTEURS QUI AGISSENT SUR LE CHAMPIGNON :

Ces facteurs peuvent favoriser la multiplication des *Candida* ou agir directement sur leur pathogénicité.

A. Action sur la multiplication des Candida :

Les antibiotiques stimulent la croissance des *Candida*, mais ils n'agissent pas de façon directe. Certaines expériences pratiquées avec de l'auréomycine tendaient à démontrer que cet antibiotique stimulait le développement des *Candida* "in vitro". Moore notait un accroissement du diamètre des levures au voisinage des cristaux d'auréomycine. De nombreux auteurs attribuent cette stimulation à des éléments étrangers : Lipnik l'attribue aux traces de phosphate disodique des capsules d'auréomycine, et Johnson à l'ion Calcium.

En fait, les antibiotiques n'agissent pas sur la croissance des levures "in vitro", mais leur action se manifeste "in vivo", dans l'organisme hôte. Seligman obtient une mortalité plus grande chez les souris infestées par les *Candida* si elles

ont reçu préalablement de l'auréomycine.

Les antibiotiques peuvent stimuler la multiplication des *Candida*, in vivo, de façon indirecte, en leur fournissant des substances nutritives provenant de la destruction de bactéries et en supprimant ainsi les substances fungicides excrétées par ces bactéries.

B. Action sur la pathogénicité des *Candida* :

Les antibiotiques ont aussi une action sur la pathogénicité des levures par deux moyens : la libération de toxines et la transformation des levures en mycélium.

Winner a suggéré le rôle d'une endotoxine dans la pathogénie de *Candida Albicans*. Cette endotoxine serait potentialisée par l'auréomycine ou inversement elle augmenterait la toxicité de l'antibiotique. Les constatations de Roth et Murphy aboutissent aux mêmes résultats : cette endotoxine inoffensive pour la souris, si elle est utilisée seule, devient toxique et mortelle si on l'associe à de la chlortétracycline.

Ansel invoque également le rôle d'autres endotoxines provenant de *Candida* morts qui provoquent par elles-mêmes des lésions.

Certaines endotoxines provoqueraient des lésions de la muqueuse par un mécanisme d'anaphylaxie.

Enfin, des substances toxiques sont libérées à partir des bactéries lysées par les antibiotiques, et les diastases protéolytiques des champignons créent par elles-mêmes des lésions cellulaires.

Les antibiotiques favorisent également la transformation des levures en mycélium.

Ceci a été démontré expérimentalement : un tissu cultivé avec des *Candida* et des antibiotiques est envahi rapidement par du mycélium, alors que sans les antibiotiques le mycélium ne se forme pas. Deux faits permettent de penser que la

phase mycélienne est la plus pathogène : le *Candida Albicans*, le seul *Candida* dont le pouvoir pathogène est certain, est le seul à former un mycélium et dans toutes les lésions monilia-siques importantes un mycélium envahit les tissus.

Les antibiotiques contribuent donc à développer un pouvoir pathogène chez les *Candida* en stimulant indirectement leur croissance et en agissant directement sur leur pathogénicité par la libération d'endotoxine et la formation de mycélium.

II. FACTEURS QUI AGISSENT CHEZ LE MALADE :

Nous allons étudier les différents mécanismes qui, chez le malade atteint d'une candidose, ont pu contribuer à transformer le *Candida* saprophyte en *Candida* pathogène. Nous envisagerons trois grands chapitres :

- les perturbations de la flore intestinale provoquées essentiellement par les antibiotiques,
- les troubles de l'immunité tissulaire,
- les perturbations des facteurs sériques.

A. Suppression de la flore digestive bactérienne compétitive : -----

C'est le mode d'action essentiel de l'antibiothérapie admis par tous les auteurs. En effet, les antibiotiques créent un déséquilibre bactéries-levures en faveur de ces dernières. Les bactéries étant détruites par les antibiotiques, l'équilibre de la flore intestinale est rompu, et les *Candida* peuvent proliférer sans qu'il y ait inhibition de leur développement par la flore bactérienne. C'est un mécanisme de "Sélection vitale" créée par la thérapeutique : seules quelques bactéries résistantes survivent et se multiplient abondamment, accompagnées d'un nombre important de levures qui ne sont pas atteintes

par les antibiotiques. Tout ceci aboutit à la création d'un véritable syndrome "d'amputation colique fonctionnelle", où l'antagonisme naturel entre les microorganismes est détruit".

Selon Drouhet, c'est cette substitution de la flore fungique à la flore microbienne qui entraîne des modifications du terrain permettant aux *Candida saprophytes* de devenir pathogènes.

Les importantes perturbations de la flore intestinale qui se produisent après antibiothérapie se retrouvent dans l'aspect particulier de la selle qui est vert-orangé et d'odeur afécale. Goiffon en a fait une description précise :

- la flore iodophile est absente,
- les protides et les lipides sont bien digérés, mais les résidus de cellulose et d'amidon sont abondants,
- la bilirubine domine, elle n'est pas réduite en stercobiline,
- à l'examen bactériologique, il y a souvent prédominance d'un seul germe pathogène (*proteus*, *staphylocoque*) résistant aux antibiotiques et une grande abondance de levures.

Goiffon émet l'hypothèse d'une action directe de l'antibiotique sur les sécrétions des muqueuses digestives.

Le déséquilibre de la flore serait déterminé par les modifications de ces sécrétions.

Nous pouvons citer la phrase de Albahang qui résume l'action des antibiotiques sur la flore digestive : "la déchéance des germes atteints stimule l'exubérance des nouvelles espèces microbiennes en abolissant toute espèce de compétitions microbiennes."

La suppression de la flore bactérienne compétitive permet au *Candida Albicans* d'être particulièrement sélectionné et de se multiplier au niveau du tube digestif.

A côté des antibiotiques, d'autres thérapeutiques à visée le plus souvent antiseptique intestinale peuvent faire le lit du *Candida Albicans* en perturbant l'équilibre microbien

du tube digestif. On note ainsi l'apparition de candidose digestive après un traitement antiseptique intestinal et en particulier antiseptique iodé.

Madame Cavaroc a étudié les modifications du terrain, provoquées par le métronidazole ou flagyl, qui favorisent l'éclosion d'une candidose digestive après un traitement pour lambliaze. On assiste à un changement de la "personnalité digestive" du sujet, avec une épreuve de digestion des selles caractéristiques :

- matières fécales orangées,
- PH autour de 6,
- atteinte grave de la flore anaérobie.

On peut expliquer par ce mécanisme de déséquilibre de la flore intestinale la fréquence des candidoses digestives post-opératoires, en particulier après des résections étendues au niveau du tube digestif. La couverture antibiotique préopératoire joue un rôle, mais également la suppression d'une partie de la flore intestinale provoquée par une amputation colique, par exemple.

Cependant, la prolifération de *Candida Albicans* n'explique pas à elle seule le pouvoir pathogène. Il faut faire intervenir une avitaminose B.

Rôle de l'avitaminose B :

Cette avitaminose B est créée par les antibiotiques qui détruisent la flore intestinale responsable de la synthèse de la vitamine B. Elle entraîne une fragilisation de la muqueuse intestinale qui sera plus sensible à l'agression des levures. Expérimentalement, les animaux en état d'hypovitaminose B sont plus sensibles aux *Candida*. Boquien parle d'une "dystrophie tissulaire" due à l'hypovitaminose, avec envahissement des tissus par les levures.

Cette carence vitaminique B est accentuée par le fait que les levures, ayant besoin de vitamine B pour leur développement,

vont utiliser les vitamines apportées par l'alimentation; à tout ceci, se surajoute une carence d'absorption due à la diarrhée, manifestation clinique de la candidose digestive.

D'autre part, cette déficience vitaminique B aggrave le déséquilibre de la flore, car elle fait disparaître les germes qui étaient restés insensibles aux antibiotiques, mais qui ne supportent pas la carence vitaminique B. Par contre, le *Candida Albicans* et le staphylocoque pathogène, insensibles à la fois aux antibiotiques et à l'hypovitaminose B, envahissent l'intestin.

L'apparition d'une diarrhée post-antibiotique nécessite toujours une coproculture pour rechercher le germe responsable. Il faudra être prudent avant de conclure "diarrhée à *Candida*", car le staphylocoque est parfois le responsable de la diarrhée et il sera plus redoutable que le *Candida*.

Nous venons de voir un des mécanismes pathogéniques permettant au *Candida* saprophyte de devenir pathogène du fait des conditions favorables créées par l'antibiothérapie. D'une part, les *Candida* vont pouvoir proliférer dans l'intestin sans que leur développement soit enrayé par la flore microbienne et, d'autre part, ils pourront aggraver la muqueuse intestinale fragilisée par l'avitaminose B facilement.

Nous allons envisager maintenant d'autres mécanismes pathogéniques ayant pour point de départ des troubles de l'immunité. Contrairement aux infections bactériennes qui dépendent de l'immunité de type immédiat, les mycoses dépendent de l'immunité de type retardé, tissulaire ou cellulaire.

A l'origine des candidoses, il peut y avoir une déficience de ce type d'immunité, avec des perturbations dans les mécanismes de défense tissulaire. M. Ansel, par ses travaux récents, a bien étudié l'immunité dans les mycoses et les perturbations dues aux facteurs iatrogènes.

B. Troubles de l'immunité tissulaire ou cellulaire
thymodépendante :

La première perturbation peut se situer au niveau de la cellule elle-même.

- Altérations des cellules :

Certains antibiotiques ont un effet irritant localement, au niveau de la muqueuse du tube digestif, et ils créent des lésions cellulaires. Ainsi la chlortétracycline détermine des diarrhées sanguinolentes. Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une allergie médicamenteuse avec sensibilisation aux antibiotiques, localement.

Sur le plan général, les antibiotiques sensibilisent l'organisme aux infections candidosiques. Ainsi, expérimentalement, si un antibiotique est administré 8 à 24 heures avant les Candida, on obtient une mortalité considérable, alors que si l'antibiotique est administré 8 à 24 heures après les Candida il n'y a pas de mortalité. L'antibiotique agit sur l'hôte, in vivo, et non directement sur le Candida.

- Altérations des mécanismes de la phagocytose :

Tous les facteurs pouvant créer des perturbations de la phagocytose, qui joue un rôle important dans les réactions de défense cellulaire, favoriseront le développement d'une candidose. Normalement, les leucocytes et les histiocytes phagocytent les Candida.

Nous allons étudier les différents troubles provoqués par les thérapeutiques modernes sur la phagocytose.

a. rôle des thérapeutiques modernes :

Les corticoïdes altèrent la réponse leucocytaire et ainsi la phagocytose, en diminuant la production de lactate des leucocytes. Les expériences de Mankowski montrent que la mortalité augmente considérablement chez les souris, si on administre de la cortisone pendant trois jours avant de réaliser

l'infestation par les Candida. Les corticoïdes ont une action stimulante sur les infections fungiques en affaiblissement les réactions inflammatoires de l'organisme.

Les oestrogènes diminuent aussi la phagocytose.

Quant aux antibiotiques, ils diminuent également l'activité phagocytaire. La chlortétracycline altère la phagocytose des Candida par les leucocytes. L'administration de vitamines du groupe B rétablit une activité phagocytaire normale ; hélas, comme nous l'avons vu, les antibiotiques suppriment la bactériosynthèse intestinale de vitamine B ; la mesure de l'index phagocytaire permet de chiffrer la diminution de la phagocytose provoquée par les antibiotiques. L'index phagocytaire normal est 18 ; l'utilisation de la chlortétracycline peut l'abaisser à 12, contrairement à la pénicilline qui l'élèvera jusqu'à 21 ou 27. D'autre part, c'est l'usage prolongé des tétracyclines qui diminue l'activité phagocytaire, car, au contraire, une seule dose peut la stimuler. Il faut également noter une action indirecte des antibiotiques sur la phagocytose, par suppression de la flore bactérienne qui normalement stimule les leucocytes.

A côté de ces facteurs iatrogènes, certains états pathologiques peuvent perturber la phagocytose.

b. rôle des maladies :

Ainsi, chez les diabétiques, il existe une substance inhibant la phagocytose dans leur sérum. Ceci a été prouvé expérimentalement : des Candida en suspension dans un sérum normal déposés sur une oreille abrasée de lapin sont phagocytés, alors que des Candida en suspension dans un sérum de diabétique ne sont pas phagocytés. Chez le diabétique, la phagocytose est altérée également par diminution de la production de lactate des leucocytes.

Enfin, chez les sujets ayant un diabète, une hépatite, une cirrhose, une maladie rénale, les deux facteurs dont dépend

la phagocytose sont abaissés.

Ces deux facteurs manquent également chez les enfants en bas âge.

Dans les aplasies et les néoplasies du système lymphopoïétique ou réticulo-histiocytaire, la prolifération des cellules malignes perturbe la production des lignées phagocytaires.

Ainsi, certains troubles de l'immunité cellulaire se situant au niveau de la cellule elle-même ou des mécanismes de la phagocytose peuvent intervenir, pour une part, dans la pathogénie des candidoses.

C. Perturbations de l'immunité sérique
ou humorale bursodépendante :

Dans les mycoses, il y a, en principe, conservation de l'immunité sérique et il n'y a pas de mycose grave dans les aglobulinémies.

Certains facteurs, pouvant constituer une circonstance favorisante pour l'éclosion d'une candidose, peuvent cependant modifier cette immunité sérique et sont à signaler quoiqu'ayant un rôle peu important dans la pathogénie des infections fongiques.

Ainsi : a. l'hypoprotéinémie provoquée par les
tétracyclines :

Cette baisse des protides porte surtout sur les β_1 protéines. Expérimentalement, si on administre à un animal de la tétracycline pendant deux semaines, on provoque une hypoprotéinémie. Les β_1 protéines ont une certaine importance dans les candidoses, car on s'aperçoit, par l'électrophorèse, que la fraction candidocide du sérum migre en α et β_1 , et que la mortalité est en relation avec une chute nette des β_1 protéines.

b. La chute ou la disparition des anticorps
sériques chez certains malades :

Chez les malades atteints de leucémie, de Hodgkin, ou de myélome multiple, il y a disparition des anticorps sériques, et en particulier des anticorps anti-Candida. Or nous avons vu la fréquence des candidoses chez les leucémiques et dans toutes les hémopathies.

Certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une déficience d'un facteur sérique anti-Candida chez les cirrhotiques, les diabétiques et les insuffisants rénaux.

Expérimentalement, il a été démontré que les antibiotiques et, surtout le chloramphénicol, inhibent la synthèse des anticorps.

c. La diminution du taux de transferrine non
saturée dans certaines anémies :

On a constaté que la transferrine sérique rendait le sérum inhibiteur pour Candida albicans. Si on sature la transferrine en donnant du fer, l'effet inhibiteur du sérum disparaît. Ce mécanisme interviendrait dans certains types d'anémies.

Nous avons essayé d'analyser les différents mécanismes permettant aux Candida d'acquérir un pouvoir pathogène et de créer une "candidose maladie".

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Nous venons de considérer, dans les chapitres précédents, les facteurs favorisant le développement d'un pouvoir pathogène chez les *Candida* habituellement saprophytes et leurs mécanismes de pathogénicité. Nous avons insisté sur la notion de "terrain" favorable à l'éclosion d'une candidose digestive et sur le rôle des thérapeutiques modernes dans l'apparition d'une candidose.

Nous allons en déduire une conduite à tenir, aussi bien prophylactique que curative, pour supprimer, dans la mesure du possible, ces circonstances favorables à la prolifération des *Candida*. De plus, nous disposons à l'heure actuelle de médications antifongiques actives.

Traitement prophylactique des candidoses digestives

Nous pourrions voir diminuer la fréquence des candidoses digestives, si nous administrons les médications modernes, surtout antibiotiques et corticoïdes, avec prudence et discernement, et non de façon systématique.

Les antibiotiques sont prescrits actuellement de plus en plus fréquemment pour des infections diverses, bénignes ou graves, virales ou bactériennes. La statistique de Madame Cavaroc illustre bien ce fait :

- En 1950, 3 % des malades adressés pour examen coprologique avaient reçu des antibiotiques ;

- Ce pourcentage n'a cessé d'augmenter jusqu'en 1971 et actuellement il est à 87 %.

Les candidoses digestives post-antibiothérapie pourraient être évitées, dans certains cas, si le malade ne recevait pas des antibiotiques à large spectre, à fortes doses, parfois en association, et de façon prolongée. Il faut adapter l'antibiotique à l'antibiogramme et ne pas choisir un antibiotique à large spectre de façon systématique. L'administration devra être aussi courte que possible.

Il est souvent difficile de respecter ces indications pour traiter une infection grave ou traînante, sur un terrain

débilité ou chez un sujet porteur d'une affection primaire (diabète, hémopathie) entretenant un état de surinfection permanente.

Dans ces cas, le médecin peut utiliser diverses médications destinées à corriger les perturbations dues aux antibiotiques, qui créent des modifications de la personnalité digestive du sujet, permettant ainsi le développement d'une candidose digestive.

Ainsi, on peut réensemencer l'intestin avec des levures non pathogènes et des bacilles lactiques, et corriger l'avitaminose B par un apport de vitamines du complexe B. L'action préventive des ferments lactiques n'est pas admise par tous les auteurs et n'est pas prouvée.

Depuis quelques années, l'association systématique d'un antifongique (Nystatine ou Amphotéricine B) aux antibiotiques antibactériens à large spectre a permis d'éviter l'apparition de candidose digestive, surtout chez des sujets prédisposés (prématurés, nourrissons débilités, diabétiques, leucémiques). Drouhet préconise des doses, à titre préventif, de un million d'unités de nystatine ou 200 mg. d'amphotéricine B pour 1 g. de tétracycline ; ainsi l'augmentation de la flore lévuriforme intestinale de la souris ou de l'homme qu'aurait provoquée la tétracycline a été enrayée.

Le professeur Justin Besançon a utilisé cette association "tétracycline-nystatine" avec succès :

"Elle est remarquablement bien tolérée et a un pouvoir bactériostatique et antifongique remarquable".

Dans son étude, portant sur 51 sujets atteints d'une infection justifiant l'antibiothérapie, les malades sont répartis en trois lots :

- un groupe ne reçoit que de la tétracycline,
- un deuxième groupe reçoit de la tétracycline, puis de la nystatine quand une candidose digestive est apparue,
- le troisième groupe reçoit d'emblée l'association "tétracycline-nystatine" à la dose de 1 g. de tétracycline pour deux millions d'unités de nystatine.

Certains malades du premier groupe développent une candidose digestive qui ne s'améliore que très lentement avec les médications classiques (ferments lactiques, vitamines B). La nystatine fait disparaître dans un délai très bref les signes cliniques et biologiques de candidose des malades du deuxième groupe.

L'association "tétracycline-nystatine" fait disparaître rapidement une candidose latente développée suite à une antibiothérapie antérieure.

L'utilisation des antifongiques par voie orale, à titre préventif, est indiquée chez tous les sujets offrant un terrain particulièrement favorable à l'éclosion d'une candidose et devant recevoir une antibiothérapie massive et prolongée, et cela d'autant plus que la nystatine et l'amphotéricine B per os sont dénués de toute toxicité et qu'elles ne développent pas de souches résistantes de *Candida*, même après utilisation prolongée.

Traitement curatif des candidoses digestives :

Avant de parler des antifongiques, nous rappellerons quelques règles diététiques à respecter en présence d'une candidose digestive clinique et biologique.

Le régime sera hyperprotéiné pour combattre l'hypoprotéïnémie provoquée par les tétracyclines et fournir l'apport protéique indispensable au rétablissement d'une flore anaérobie normale. Nous avons vu que le *Candida Albicans*, pour sa part, assimile très faiblement l'urée.

Parallèlement à cet apport protéique important, la ration glucidique devra être réduite, car le *Candida Albicans* se développe mieux en présence de glucose. On supprimera les carottes, les pommes de terre et le pain trop riches en hydrates de carbone.

Des vitamines devront être apportées par l'alimentation. Nous avons vu l'intérêt des vitamines du complexe B pour

lutter contre l'avitaminose B, provoquée par les antibiotiques, qui fragilise la muqueuse du tube digestif. Il faudra également donner des vitamines liposolubles A,D,E,K, qui ont été perdues par troubles de l'absorption des acides gras et par la diarrhée ; des vitamines H (biotine) et PP nécessaires à la croissance des bactéries de la flore intestinale.

On sait que le *Candida Albicans* se développe mieux en milieu acide ; on alcalinisera donc le milieu intestinal par l'ingestion de carbonate de calcium.

Il faudra associer à ce régime hyperprotéiné, pauvre en hydrates de carbone, riche en vitamines, un traitement du "terrain" ; on recherchera un facteur favorisant le développement des *Candida*, comme un diabète qu'il faudra équilibrer, ou une forte altération de l'état général ou une hémopathie maligne. L'enquête étiologique devra s'attacher à mettre en évidence un facteur iatrogène, comme la prise d'antibiotiques méconnue ou oubliée, ou une corticothérapie. Dans la mesure du possible, on arrêtera ces traitements ou on associera l'antibiotique antibactérien à un antifongique.

Les deux antibiotiques antifongiques actifs, par voie orale, sur les mycoses à *Candida* sont : la nystatine et l'amphotéricine B. Ce sont des polyènes, extraits de *Streptomyces* du sol, actifs sur un grand nombre de champignons, mais ayant une action spécifique sur les *Candida*. Ils inhibent la croissance de toutes les espèces de *Candida*. Ils sont à la fois fongistatiques et fongicides. Ils ne sont pas toxiques per os, du fait de la très faible absorption intestinale. On peut doubler ou tripler les doses orales sans danger. Aucune souche résistante de *Candida* n'a pu être isolée jusqu'alors, même en cas de traitements prolongés ou de reprises du traitement après récurrence. Drouhet n'a pu mettre en évidence aucune résistance après étude de 55 souches de *Candida* en 1955, et une étude de plusieurs centaines de souches en 1967. Si on assiste à une rechûte de la mycose, c'est la posologie qui

est en cause et l'existence d'un terrain particulièrement favorable aux Candida, mais non l'apparition d'une résistance des levures aux antifongiques.

De nombreuses expérimentations cliniques ont prouvé l'efficacité de la nystatine et de l'amphotéricine B sur les candidoses digestives, ainsi que la parfaite tolérance.

Dans certains cas, un traitement local antifongique peut être associé au traitement général, surtout dans les atteintes buccales et anorectales. Dans les candidoses buccales, les comprimés de mycostatine doivent être croqués et gardés le plus longtemps possible dans la bouche pour agir comme "antibiotique de contact". Dans les candidoses intestinales, on peut employer indifféremment la mycostatine (nystatine) ou la fungizone (amphotéricine B). Parfois, la fungizone se révèle efficace là où la mycostatine a donné des résultats incomplets et inversement.

Les doses thérapeutiques indiquées par Drouhet sont chez l'adulte de 2 à 6 millions d'unités de nystatine par jour, ou de 1 à 2 g. d'amphotéricine B par jour, per os. Elles peuvent être dépassées sans danger. La durée du traitement est en moyenne de 15-20 jours, mais elle dépend de l'importance des lésions.

Le traitement préventif et curatif des candidoses digestives repose donc sur l'antibiothérapie antifongique et sur l'élimination des facteurs favorisants (terrain déprimé, diabète, antibiothérapie, corticothérapie...).

CONCLUSION

Après avoir défini les "Candidoses digestives" par l'association de critères cliniques (muguet ou signes digestifs atypiques) et bactériologiques (abondance des colonies de *Candida* dans les prélèvements), et après avoir envisagé la valeur de la sérologie dans les candidoses digestives, nous en avons recherché les facteurs de pathogénicité.

Nous savons que les *Candida* sont des saprophytes habituels des muqueuses et des téguments, mais qu'ils peuvent devenir pathogènes et créer une "candidose maladie" quand les circonstances sont favorables à leur développement. Leur prolifération dépend essentiellement de leur "environnement", c'est-à-dire des conditions particulières offertes par l'organisme hôte. Chaque individu a une "personnalité digestive" qui lui est propre. Tout au long de notre étude, nous avons montré que la notion de "terrain" est capitale pour savoir si une candidose digestive a des chances d'apparaître chez un sujet, ou pour comprendre pourquoi elle est apparue. Nous avons essayé de rechercher les facteurs favorisant l'éclosion d'une candidose digestive et d'expliquer leur mécanisme d'action sur le développement du pouvoir pathogène des *Candida*.

Nous avons distingué des facteurs endogènes, liés au sujet lui-même, définis par ses caractéristiques physiologiques ou créés par un état pathologique, et des facteurs exogènes, liés aux différentes thérapeutiques reçues par le sujet qui perturbent l'équilibre de son organisme et modifient sa personnalité digestive.

C'est ainsi que nous constatons que les âges extrêmes de la vie, le sexe masculin et une personnalité psychique de dysneurotonique constituent des facteurs favorisants. Nous déduisons de la biologie des *Candida* que le PH acide de la cavité buccale ou de l'intestin et l'alimentation déséquilibrée riche en hydrates de carbone et pauvre en protides

créent un milieu de culture idéal pour les Candida. Au niveau de la cavité buccale, les modifications de la qualité ou de la quantité de la salive qui s'accompagnent d'un déséquilibre microbien Bactéries-Levures suppriment la première barrière de défense contre les infections à Candida. Nous avons vu également que les altérations locales ou les anomalies de la muqueuse du tube digestif, les micro-lésions de l'épithélium intestinal d'origines diverses, les zones de fragilisation de la muqueuse et toutes les lésions organiques créées par un cancer, une amibiase, une tuberculose, une rectocolite ulcéro-hémorragique, une diverticulose... favorisent l'implantation des Candida et conditionnent la localisation de la candidose digestive. Nous retrouvons la notion classique, admise par tous les auteurs, à savoir qu'au cours de tous les états pathologiques s'accompagnant d'un état général très altéré, les candidoses sont particulièrement fréquentes : infections microbiennes, toxi-infections, tuberculose, néoplasies diverses, endocrinopathies, dénutrition, cachexie... Certaines maladies favorisent la surinfection à Candida par leur retentissement sur l'état général, mais également par la création de troubles de l'immunité cellulaire, au niveau de la phagocytose des Candida par les leucocytes : ainsi le diabète, les hépatites, les cirrhoses et les maladies rénales. Les hémopathies perturbent, quant à elles, l'immunité sérique par la chute ou la disparition des anticorps anti-Candida.

Actuellement, les facteurs iatrogènes, représentés par les thérapeutiques modernes (antibiotiques, corticoïdes, antimitotiques), jouent un rôle prédominant dans le développement du pouvoir pathogène des Candida, ce qui explique la fréquence croissante de s candidoses chez des sujets apparemment sains. Les antibiotiques laissent le champ libre à la prolifération des Candida en détruisant la flore bactérienne digestive compétitive et ils favorisent leur implantation dans l'intestin par la création d'une avitaminose B

(par suppression de la bactério-synthèse intestinale) qui fragilise la muqueuse et la rend plus sensible à l'agression des levures. Ils agissent "in vivo", en sensibilisant l'organisme aux infections candidosiques. Les corticoïdes favorisent les infections fongiques au même titre que les autres infections, en diminuant les réactions inflammatoires de l'organisme. Quant au rôle des antimitotiques, il est soupçonné par de nombreux auteurs, mais il est mal élucidé car ils sont administrés chez un sujet particulièrement prédisposé de par la nature même de sa maladie.

Enfin, il faut retenir que la candidose digestive n'est le plus souvent qu'un épiphénomène se greffant sur un terrain prédisposé, et qu'il ne faut pas se contenter de ce diagnostic avant d'avoir pratiqué de nombreux examens complémentaires à la recherche d'une affection organique sous-jacente, qui serait révélée par la candidose. En particulier, on recherchera toujours un cancer digestif. Devant une candidose tenace et récidivante, un diabète devra être recherché avec soin. L'interrogatoire devra s'attacher à préciser les antécédents et la prise d'antibiotiques, souvent oubliée, parfois méconnue ou dissimulée (gouttes nasales, pastilles...), ou d'autres thérapeutiques.

Après avoir passé en revue les facteurs de pathogénicité des candidoses digestives, nous en avons déduit une conduite à tenir essentiellement prophylactique. Pour voir diminuer la fréquence des candidoses digestives, on ne peut agir que sur les facteurs iatrogènes. On ne prescrira pas d'antibiotiques de façon systématique (par exemple, pour une grippe), s'ils ne sont pas justifiés. On évitera de donner des antibiotiques à large spectre, à fortes doses, pendant une durée prolongée. L'utilisation des antifongiques à titre préventif chez les sujets particulièrement prédisposés devant recevoir une antibiothérapie prolongée semble avoir donné de bons résultats. A titre curatif, les antifongiques (nystatine et amphotéricine B) sont utilisés avec succès. Ils sont atoxiques et ne développent pas de résistance des souches de *Candida*.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANSEL M.

Mycoses iatrogènes

Panorama médical 27 (Squibb)- 1971.

2 - ANSEL M. et THIBAUT M.

Antagonismes entre levures pathogènes et quelques bactéries

Revue Française de Gastro-entérologie : n° 62, 21-24, oct. 1970.

3 - AUBERTIN E.

Accidents intestinaux produits par les antibiotiques

Journal de médecine de Bordeaux : n° 7, 845, juil.1959.

4 - BARTHE J. et COLOMBET M.F.

Les levures intestinales et leur signification pathologique.

Revue Française de Gastro-entérologie : n° 35, 49-62, fév. 1968.

5 - BARTHE J., SEDALLIAN A. et CHASSIGNOL S.

Les levures du tube digestif

Path.Biol. : vol.15, n° 9-10, 530-538, 1967.

6 - BATTIN J. et HEHUNSTRE J.P.

Traitement préventif et curatif des candidoses digestives du nourrisson par une suspension d'Amphotéricine B.
Gazette médicale de France (suppl.) : tome 76, n° 23, 25.9.1969.

7 - BERNARD J., CHAVELET F. et MATHE G.

Recherche des facteurs étiologiques favorisant la surinfection à Candida Albicans dans les hémopathies malignes. Etude portant sur vingt-deux observations.

Sem.Hôp.Paris. 33è année, n° 21, 1323-1326, 6 avril 1957.

- 8 - BIGUET J., TRAN VAN KY P. et ANDRIEU S.

Etude électrophorétique et immunochimique comparée des antigènes de quelques levures du genre *Candida* (*C. Albicans*, *C. Stellatoidea*, *C. Tropicalis*, *C. Zeylanoides*, *C. Krusei*, *C. Pseudotropicalis*, *C. Macedoniensis*).

Laboratoire de Parasitologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille.

Mycopath. et Mycol. appl. 17, 239-254, 12.12.1961.

- 9 - BLANK.H., M.D.

Candida Albicans : Frequent companion, occasional foe. Division of Dermatology, University of MIAMI, School of Medicine Miami, Florida.

- 10 - BOQUIEN M.Y.

Troubles digestifs provoqués par les antibiotiques, étage sous-mésocolique. Etude clinique et thérapeutique Arch.Mal.App.Digestif (suppl.), 132-160, juin 1955.

- 11 - BRZEZICKI, GALLAND A. et SALLOU Cl.

Accidents provoqués par les antibiotiques d'origine fungique chez le nourrisson et l'enfant.

Gazette médicale de France, 205-210, 1 fév. 1955.

- 12 - CACHIN M. et PETITE J.P.

Les mycoses digestives

Rev.Prat. 18, 19, 2917-2924, 1968.

- 13 - CAVAROC. M.L.

Candida Albicans et personnalité digestive.

Evolution médicale, n° 2, tome 15, 167-184, 1971.

- 14 - CHAUMERLIAC H. et FOUGOUX Ch.

Anorectite à *Candida Albicans* (heureux effets du traitement oral et local par la nystatine).

Arch.Mal.App.Digestif, tome 49, n° 10, 1397-1401, oct.1966

- 15 - COUDERT J., KIEN TRUONG THAI, AMBROISE-THOMAS P. et DOUCHET C.

Etudes antigéniques comparées de quelques levures pathogènes du genre *Candida* par immunofluorescence, agglutination et immunoélectrophorèse.

Laboratoire de Parasitologie et de Pathologie exotique
Faculté de Médecine de Lyon.

Ann. Inst.Past. 287-296, oct.1967.

- 16 - CAPRON A., VERNES A., FRUIT J., et DOUVRY F.

Le diagnostic immunologique des candidoses. Evaluation de deux techniques : immunoélectrophorèse et immunofluorescence. A propos de 187 observations.

Travail du service d'immunologie et de Biologie Parasitaire de la Faculté de Médecine de Lille. A paraître dans "Lille Médical".

- 17 - CREPY C. et FONTANEL J.P.

Aspects cliniques et traitement des candidoses buccales.

L'information thérapeutique, n° 3, 55-63, 1967.

- 18 - DOUCHET Ch. et MULLER J.

Valeur et limites de la sérologie du *Candida Albicans*
Lyon Médical, 227, II, 1129-1133, 1972.

- 19 - DOUCHET Ch., GIROUD M., BONNET D., BOCQUET B. et THAI KIEN TRUONG.

Intérêt de l'étude sérologique dans les candidoses.
Bull.Soc.Méd.Mil.Franc.5,301-308,1967.

- 20 - DROUHET E.

Biologie générale et physiopathologie des mycoses.
Rev.Prat.18,19,2823-2840, 1 juil.1968.

- 21 - DROUHET E.

Sélection des levures sous antibiotiques et conséquences pathologiques.

Les cahiers de Médecine vétérinaire, 42^e année, vol.38,
n° 6, 262-270, déc.1969.

22 - DROUHET E.

Biologie des infections à Candida. Sur les manifestations pathologiques et les conditions étiologiques et pathogéniques de 175 cas de candidose.

Sem.Hôp.Paris.33, 807-828, 28 fév.1957.

23 - DROUHET E.

Biologie des Candida

Monographie Squibb. Paris 1965.

24 - DROUHET E., SEGRETAIN G. et MARIAT F.

Diagnostic de laboratoire des mycoses. Améliorations récentes des méthodes de diagnostic mycologique et immunologique.

Rev.Prat.18,19, 2863-2898, 1 juil.1968.

25 - DROUHET E.

Antibiotiques antifongiques.

Monographie Squibb.Paris 1966.

26 - FINLAND M.

Changing Ecology of Bacterial infections as related to antibacterial therapy.

The journal of infectious diseases : vol.122, n° 5, 419-431, nov.1970.

27 - GIGNOUX M., BOUGHAYER M. et GIGNOUX B.

Mycoses oesophagiennes après irradiation pour des cancers de la sphère O.R.L. A propos de trois cas.

Ann.Oto.Laryng.(Paris). tome 86, n° 9, 535-540, 1969.

28 - GRACIANSKY (de) P.

Les atteintes cutanées et muqueuses dues aux levures au cours des traitements par les antibiotiques.

La Semaine des Hôpitaux, 33, n° 51, 2037-1957.

29 - HALDE C., WRIGHT E., POLLARD W., NEWCOMER V. et STERNBERG T

The effect of Amphotericin B upon the yeast flora of the gastrointestinal tract of man.

Antibiotics Annual, 123-127, 1956-57.

- 30 - HART P., RUSSELL E.Jr et REMINGTON J.
The compromised host and infectious diseases. II. Deep fungal infection.
The journal of infectious diseases. vol. 120, n°2, 169-191, août 1969.
- 31 - HOUIN R., DENIAU M., GALLINE Y. et TOUATY E.
Le laboratoire de mycologie de l'hôpital Henri Mondor.
Revue des C.H.U. n° 24, 44-47, mars-avril 1972.
- 32 - JUSTIN-BESANCON L. et CORNET A.
Manifestations digestives à Candida après antibiothérapie.
Semaine des Hôpitaux, n° 6, juin 1957.
- 33 - KLAINER A.S. et BEISEL W.R.
Opportunistic infection. A Review
The American journal of the Medical Sciences :vol.258, 431-456, déc. 1969.
- 34 - KLASTERSKY J.
Les infections opportunistes à Candida.
Considérations sur leur prévention.
La nouvelle Presse Médicale : 1 janv.1972.
- 35 - KUFFER R.
Les candidoses de la muqueuse buccale.
Rev.Prat.15,21, 2829-2836, 21 juil.1965.
- 36 - LEBOURG L., SOLAS J. et CHIKHANI P.
Traitement d'un muguet tenace.
Revue de Stomatologie, 1070-1071.
- 37 - LE FICHOUX Y.
Les mycoses induites par les thérapeutiques modernes.
Vie Médicale, 50,30, 3629-3633, sept.1969.
- 38 - LE FICHOUX Y.
Diagnostic et thérapeutique actuelle des mycoses digestives et cutanées.
Vie Médicale, 48, 1625-1631, déc.1967.

- 39 - LEMAITRE G., L'HERMINE C., PROYE C., REMBERT A. et BEYLOT J.C.
Moniliase oesophagienne : étude radiologique de deux observations.
Lille Médical, 15, n° 3, 464-467, 1970.
- 40 - LUTZ. A., GROOTTEN O., WITZ M.A. et GRAD Ch.
Recherches sur la fréquence des champignons lévuri-formes et la thérapeutique des mycoses à Candida.
Strasbourg Médical : tome 8, n° 9, 714-732, oct.1957.
- 41 - MADURO R. (Paris)
Muguet
Revue de médecine pratique : janv.1959.
- 42 - MAZAUD P.
Les mycoses digestives.
Les feuillets médicaux : n° 151, déc.1969.
- 43 - MOUNIER-KUHN.P., GAILLARD J., HAGUENAUER J.P. et SYL-VESTRE R.
Les mycoses oesophagiennes graves à Candida Albicans.
Cahiers d'O.R.L.: tome 2, n° 2, 185-192, 1967.
- 44 - PHAM HUU TRUNG
Candidoses digestives.
Monographie Squibb.
- 45 - REYSSEGUIER J.C., BERNADES P. et BONFILS S.
Le traitement des candidoses digestives par administra-tion orale d'Amphotéricine B;
Thérapie : 25, 723-732, 1970.
- 46 - RIMBAUD P., BASTIDE J.M. et NAKAM J.
Etude de quelques espèces du genre Candida par immuno-fluorescence.
Société de Dermatologie : Séance du 12 mai 1966, Paris.
- 47 - ROUDIL C.
Intérêt de la suspension d'Amphotéricine B dans le trai-tement des affections digestives à Candida Albicans chez l'enfant.
Ann.Pédiat. 117, n°8-9, 602-605, 1970.

- 48 - SATGE P., JUMINER B. et BOAL M.R.

Expérimentation de la Fungizone suspension buvable
dans le service de Pédiatrie du C.H.R. de Dakar.

Journal de thérapeutique : tome I, n°2, 89-96, fév.1970.

- 49 - SEELIG M.S.

The role of antibiotics in the pathogenesis of Can-
dida infections.

American Journal: vol.40, 887-909, juin 1966.

- 50 - SOULLARD J. et GRIZARD J.M.

Mycoses digestives.

Vie médicale: 47, 393-402, mars 1966.

- 51 - TRAN VAN KY, BIGUET J. et ANDRIEU S.

Etude par électrophorèse et la double diffusion
en gélose des substances antigéniques excrétées dans
le milieu de culture de Candida Albicans.

Sabouraudia : n°3, 164-170, 1963.

- 52 - VIALATTE J.

Prévention et traitement des candidoses digestives
de l'enfant par l'Amphotéridine B suspension.

Semaine des Hôpitaux : n° 10, 675-676, déc.1968.

- 53 - WALDMANN A.

Candidoses digestives.

Panorama médical: n° 19-Squibb.

